

# ZEITSCHRIFT FÜR BIOLOGIE

*Unter Mitarbeit von*

E. Bauereisen, Leipzig - M. H. Fischer, Berlin-Dahlem - A. Jarisch, Innsbruck - L. Lendle  
Göttingen - H. Lieb, Graz - H. Lullies, Kiel - R. Rigler, Graz - H. Schaefer, Heidelberg -  
F. Scheminzky, Innsbruck - H. Schriever, Mainz - G. Schubert, Wien - E. Schütz, Münster -  
H. Weber, Heidelberg - K. Wezler, Frankfurt/Main - E. Wöblisch, Würzburg

*herausgegeben von*

A. W. FORST - B. ROMEIS - R. WAGNER

111. Band · Heft 5



Urban & Schwarzenberg · München und Berlin 1960



**Inhalt**

<i>Aus dem Physiologischen Institut der Universität Halle</i>	
Dr. Ernst Weiß und Dipl. Physiker H. Opitz, Die Temperaturabhängigkeit des inotropen Vaguseffekts am Kaninchenvorhof. Mit 5 Abbildungen . . . . .	321
<i>Aus dem Physiologischen Institut der Universität München</i>	
Prof. Dr. Erik Wetterer, Ein freibewegliches Dynamometer mit elektrischer Übertragung der Meßwerte. Mit 2 Abbildungen . . . . .	336
<i>Aus dem Physiologischen Institut der Universität München</i>	
Prof. Dr. Hans Winterstein, Zwei einfache elektrophysiologische Versuche für Lehrzwecke. Mit 2 Abbildungen . . . . .	342
<i>Aus dem Physiologischen Institut der Universität Graz</i>	
Prof. Dr. H. G. Klingenberg, Untersuchungen über die Abhängigkeit der Latenzzeit des glatten Muskels von der extracellulären Kaliumkonzentration. Mit 2 Abbildungen . . . . .	344
<i>Aus dem Physiologischen Institut der Universität Rostock</i>	
Dr. H. P. Millahn und Dr. D. Jaster, Der Einfluß von Noradrenalin und Acetylcholin auf das Druckvolumendiagramm und die Elastizität isolierter Rinder- und Schweineaorten. Mit 4 Abbildungen . . . . .	351
<i>Aus dem Laboratoire d'Histologie-Embryologie de la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Clermont-Ferrand, France</i>	
Prof. Dr. Ch. Bonhomme, Dr. R. Pourhadi et Dr. J. P. Turchini, Tératogénese Expérimentale par Application d'Ultrasons sur des Oeufs de Tritons. Avec 12 figures . . . . .	357
<i>Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie der Universität Wien</i>	
Dr. Thomas Kenner und Dr. Roland Ronniger, Die Beeinflussung der Pulswellengeschwindigkeit durch Reflexionen. Mit 3 Abbildungen . . . . .	367
<i>Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München</i>	
Doz. Dr. Wolfgang Felix, Ein Eichgerät für Strömungsmeßverfahren. Mit 1 Abb. . . . .	376
<i>Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München</i>	
Doz. Dr. F. W. Bremer und Doz. Dr. Wolfgang Felix, Über Kreislaufwirkungen von Nikotin (I). Lokale Gefäßwirkungen in Haut und Skelettmuskel der Katze. Mit 7 Abbildungen . . . . .	379
<i>Aus dem Forschungsinstitut Gastein in Bad Gastein der Österr. Akademie der Wissenschaften und dem Balneologischen Institut der Universität Innsbruck</i>	
Dr. Otto Henn, Der Einfluß kleiner Dosen Radium-Emanation auf das haemopoetische System und die Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse der weißen Maus . . . . .	393

**Schriftleitung:** Prof. Dr. B. Romeis, Institut für Histologie und experimentelle Biologie, München 15, Pettenkoferstr. 11, Ruf 55 40 84.

Manuskripte sind zu schicken:

von Arbeiten experimentell-biologischen Inhalts an Prof. Benno Romeis, Institut für Histologie und experimentelle Biologie, München 15, Pettenkoferstr. 11, Ruf 55 40 84, von Arbeiten physiologischen und physiologisch-chemischen Inhalts an Prof. Richard Wagner, Physiologisches Institut, München 15, Pettenkoferstraße 12, Ruf 55 34 87, von Arbeiten pharmakologischen Inhalts an Prof. August Wilhelm Forst, Pharmakologisches Institut, München 15, Nußbaumstr. 28, Ruf 55 10 34.



*Aus dem Physiolog. Institut der Martin-Luther-Universität Halle/Saale  
(Direktor: Prof. Dr. B. Lueken)*

## **Die Temperaturabhängigkeit des inotropen Vaguseffekts am Kaninchenvorhof\***

*Von E. Weiß und H. Opitz*

Mit 5 Abbildungen

Eingegangen am 2. Oktober 1959

In einer vorhergehenden Arbeit (Opitz und Weiß<sup>14</sup>) wurde eine Methode entwickelt, die es gestattet, am isolierten Kaninchenvorhof die Kontraktilität und die Vaguserregbarkeit über lange Zeit zu erhalten und eine große Zahl inotroper Effektverläufe bei Variation der bedeutungsvollen Reizdaten aufzunehmen. Außerdem wurde ein Verfahren begründet und geprüft, mit dessen Hilfe aus einem derartigen System von Effektverläufen Kenngrößen für die Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Wirkstoff und Rezeptor sowie für den Dosiszeitverlauf des Überträgers am Ort des Rezeptors gewonnen werden können.

Diese Methodik soll in der vorliegenden Arbeit zur Untersuchung der Temperaturabhängigkeit der Vagus- bzw. Acetylcholin (ACh)-Wirkung verwandt werden. Effektverläufe, die mit allen in Frage kommenden Reizstärken und Reizfrequenzen bei zahlreichen Temperaturstufen zwischen 20° und 40° C erzeugt wurden, sollten einen vollständigen Einblick in die Temperaturwirkung auf Größe und Zeitverlauf des Vaguseffektes gewähren. Ihre Auswertung sollte dann mit Hilfe der genannten Kenngrößen eine Auftrennung der Temperaturfunktionen der einzelnen Faktoren der Vaguswirkung, insbesondere der Freisetzungsgröße des Wirkstoffs, der Wirkstoffkonzentration an den Rezeptoren und ihres Zeitverlaufs sowie der bestimmenden Größen der Dosis-Wirkungsbeziehung, möglich machen. Für alle Stufen des Temperaturbereichs wurden überdies vollständige Dosis-Wirkungskurven bei äußerer ACh-Applikation ermittelt.

Bisher ist die Temperaturabhängigkeit von Vagus- bzw. ACh-Wirkungen auf das Herz, insbesondere am Säugetier, sehr selten und in ganz unvollständiger Weise untersucht worden (Anand<sup>2</sup>, Biewald und

\* Die Befunde wurden auszugsweise auf der 24. Tagung der Deutschen Physiologischen Gesellschaft vorgetragen<sup>15</sup>.

Raths<sup>5</sup>, Gilson jr.<sup>10</sup>, Lorenz und Jung<sup>12</sup>, Mainwood<sup>13</sup>, Turpaev<sup>17, 18</sup>, Webb<sup>19</sup>), und die Befunde sowie die Ausdeutungen erweisen sich als widerspruchsvoll.

### Methodik

Präparation, Nährlösung, Reizmethodik, Registrierung des Mechanogramms und Ausmessung sind in der erwähnten Arbeit<sup>14</sup> beschrieben. Die Temperatur der Nährlösung wurde mit Hilfe eines Thermostaten zwischen 23° und 36° C, in einigen Versuchen sogar zwischen 20° und 40° C in Stufen von etwa 2° C mit einer Genauigkeit von 0,1° eingestellt. Der Vorhof wurde elektrisch mit einer Frequenz getrieben, die dicht oberhalb der Spontanfrequenz für die jeweilige Temperatur lag und eine optimale Ausgangsamplitude ergab. Die Effektgröße war bei den untersuchten Temperaturen weitgehend unabhängig von der Treibfrequenz.

Das Mechanogramm konnte mit Hilfe einer Eichkurve in mg Kontraktionskraft umgerechnet werden. Die Effektgröße wurde meist als % Hemmung der Ausgangsamplitude (relative Effektgröße), gelegentlich auch als Verminderung der Kontraktionskraft in mg (absolute Effektgröße) ausgedrückt. Mit derselben Versuchsanordnung wurden ACh-Dosis-Wirkungskurven bei Benutzung der relativen Effektgröße im Augenblick der stärksten Wirkung der jeweiligen Dosis und bei Endkonzentrationen von 10<sup>-9</sup> bis 10<sup>-4</sup> g/ml aufgenommen. Das Material umfaßt 38 Vorhofpräparate, davon 10 für die ACh-Dosis-Wirkungskurven.

### Ergebnisse

#### 1. Effektverläufe bei gleichen Reizbedingungen und verschiedenen Temperaturen

Um zunächst die Änderungen der Effektgröße und des Effektverlaufs bei verschiedenen Temperaturen übersichtlich zeigen zu können, wurden in Abb. 1 Befunde bei gleichen Reizbedingungen dargestellt. Impulsbreite und Reizstärke waren so gewählt, daß bei allen Temperaturen eine Reizung aller Fasern des Vagusstumpfes gewährleistet war. Mit wachsender Reizfrequenz stieg bei allen Temperaturen die Effektgröße an, bis eine Optimalfrequenz erreicht wurde, die bei den tieferen Temperaturen im Bereich von 15/sec lag und mit der Temperatur bis zu etwa 30/sec anstieg. Wir wählten daher für die Abb. 1 Effektverläufe, die bei allen Temperaturen mit 15/sec gewonnen wurden, da diese Reizfrequenz bei tiefen Temperaturen der Optimalfrequenz entsprach und noch gut sichtbare Effektgrößen lieferte und bei höheren Temperaturen ebenfalls in den Bereich gut wirksamer Frequenzen fiel. Grundsätzlich zeigte sich bei allen festgehaltenen Reizfrequenzen unterhalb der Optimalfrequenz das gleiche Temperaturverhalten wie in Abb. 1 und 2.

Nach den Effektzeitverläufen der Abb. 1 wächst die relative Effektgröße zum Zeitpunkt des Gipfels zwischen 23° und 32° mit der Temperatur an und fällt jenseits von 32° wieder ab. Außerdem werden Anstieg und Abfall des Effektverlaufs mit der Temperatur zunehmend steiler.

In Abb. 2 ist die Temperaturabhängigkeit der Ausgangsamplitude mit der relativen und absoluten Effektgröße — zum Zeitpunkt des Effektgipfels — verglichen. Zwischen 23° und 30° wächst der absolute Vagus-effekt bei gleichbleibender Ausgangsamplitude; oberhalb von 30° fällt



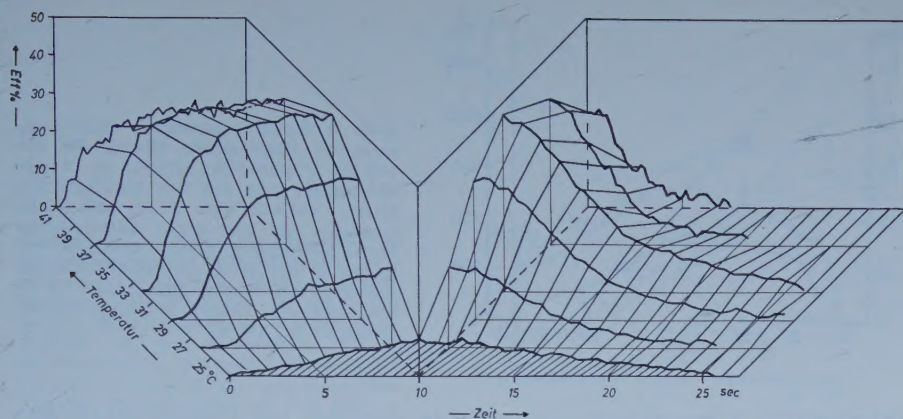


Abb. 1. Effektzeitverläufe bei  $T = 23^{\circ}; 26^{\circ}; 29^{\circ}; 32^{\circ}; 37^{\circ}; 41^{\circ}\text{C}$ . Versuch vom 5. 7. 1957. Abszisse: Zeit in sec; Ordinate: Relativeffekt in % Hemmung; räumliche Achse: Temperatur in  $^{\circ}\text{C}$ . Reizzeit 10 sec; Reizstärke 7,5 V; Reizfrequenz 15/sec; Impulsdauer 5 msec. Der Übersichtlichkeit wegen bei  $t = 10\text{ sec}$  aufgeklappt.

die absolute Effektgröße rascher als die Ausgangsamplitude, infolgedessen nimmt bei unserer Berechnungsart die relative Effektgröße ebenfalls ab. Aus Abb. 2 ergibt sich demnach bei Angabe der absoluten und der relativen Effektgröße der gleiche Temperaturgang, der offenbar von der Art der Effektgrößenberechnung unabhängig ist.

## II. Effektverläufe bei Variation der Reizbedingungen und Gewinnung von Kenngrößen

Für jede Temperaturstufe wurden nach Möglichkeit zwei Scharen von Effektverläufen aufgenommen: eine bei gleicher Reizzeit, maximaler Reizstärke und variiert Frequenz und eine zweite bei gleicher Reizzeit, gleicher Frequenz und variiert Reizstärke. Zur Darstellung der Abhängigkeit von den genannten Reizbedingungen dienen Querschnitte durch derartige Scharen von Effektverläufen zu festen Zeitpunkten. Aus diesen Querschnitten und den Effektverläufen selbst werden die Kenngrößen für die Dosis-Wirkungsbeziehung und für die Ausbreitung des Mediators ermittelt. Mit ihrer Hilfe kann schließlich die eingangs erwähnte Auftrennung der Temperaturfunktionen der wichtigsten Faktoren der Vaguswirkung versucht werden.

### a) Die Reizstärke-Frequenzbeziehung

Durch die besprochene Querschnittsbildung gewinnt man Frequenz-Effektcurven und Reizstärke-Effektcurven. Aus beiden Kurventypen zusammen lassen sich für jede Temperaturstufe die zu gleichen Effekten führenden Reizstärken und Reizfrequenzen ermitteln und gegeneinander als Reizstärke-Frequenzbeziehungen auftragen (s. Opitz und Weiß<sup>14</sup>). Diese erweisen sich für alle Temperaturen als weitgehend identisch. Im

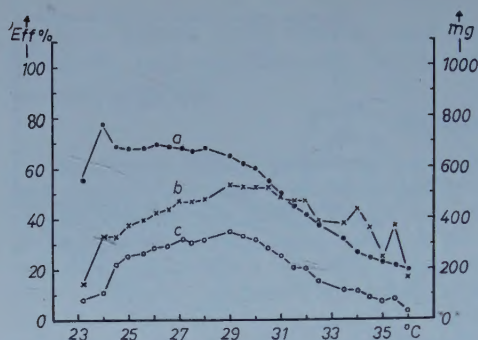


Abb. 2. Kontraktionskraft (Kurve a), relativer Vaguseffekt (Kurve b), absoluter Vaguseffekt (Kurve c) in Abhängigkeit von der Temperatur (Abszisse). Versuch vom 12. 12. 1957. Linke Ordinate (zu Kurve b): Relativeffekt in % Hemmung; rechte Ordinate (zu Kurve a und c): Kontraktionskraft in mg. Reizzeit 10 sec; Reizstärke 7,5 V; Reizfrequenz 15/sec; optimale Treibfrequenz (s. Text).

untersuchten Temperaturbereich scheint demnach bei unserer Versuchsanordnung die Schwelle für den inotropen Effekt und die Schwellenverteilung der Vagusfasergruppen temperaturunabhängig zu sein.

#### b) Die Dosis-Wirkungsbeziehung

Da die am Rezeptor erzeugte Mediatorkonzentration nach Rosenblueth<sup>16</sup> proportional zur Reizfrequenz  $f$  ist, kann  $f$  als Äquivalent einer Dosis angesehen werden. Daher kann die Frequenz-Effektkurve für einen definierten Zeitpunkt in der gleichen Weise wie eine Konzentration-Wirkungsbeziehung aufgetragen und als „innere“ Dosis-Wirkungskurve gewertet werden. Derartige Frequenz-Effektkurven für verschiedene Temperaturen sind in Abb. 3 a dargestellt. Sie werden im Bereich von 23° bis 30° mit der Temperatur steiler und erreichen einen höheren Maximaleffekt, außerdem sind sie nach niederen Frequenzen hin verschoben. Oberhalb von 30° dagegen werden sie wieder flacher, die Maximalwerte werden kleiner, und die Kurven rücken wieder mehr nach rechts. Zum Vergleich wurden in Abb. 3 b Dosis-Wirkungskurven bei äußerer ACh-Applikation aufgezeichnet. Die Vergrößerung der Steilheit, die Erreichung höherer Maximaleffekte und die Verschiebung zu kleineren Konzentrationswerten mit wachsender Temperatur sind hier ebenfalls vorhanden. Die Umkehr der Veränderungen oberhalb von 30° wird jedoch vermißt.

Unter Benutzung des Ansatzes von Ariëns und Mitarb.<sup>3</sup> kann nach Opitz und Weiß<sup>14</sup> die Dosis-Wirkungsbeziehung durch zwei Kenngrößen, die Wirkungskonstante  $E_{\max}$  und die Dissoziationskonstante des Rezeptor-Mediatorkomplexes  $K_{RM}$ , charakterisiert werden.  $E_{\max}$  ist der bei unendlicher Konzentration theoretisch erzielbare Effekt ( $\lim_{C \rightarrow \infty} \lambda R_0$  bei Opitz und Weiß<sup>14</sup>);  $K_{RM}$  ist die zum Halbwert von  $E_{\max}$  führende Konzentration. Wirkstoffkonzentration  $C$  am Rezeptor und Effekt  $E$  sind verknüpft durch die Beziehung (Opitz und Weiß<sup>14</sup>, Jenden<sup>11</sup>):

$$E = \frac{E_{\max}}{K_{RMn}/C^n + 1} \quad (1a)$$



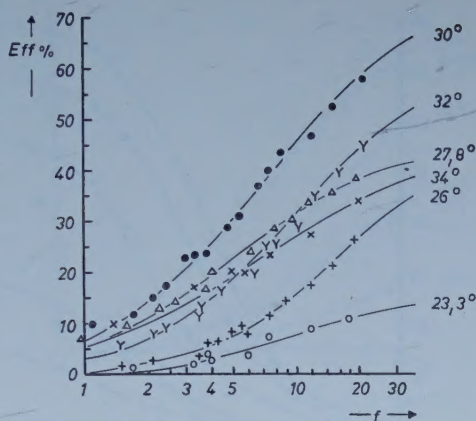


Abb. 3 a. — Frequenz-Effektcurven bei verschiedenen Temperaturen. Versuch vom 21. 4. 1958. Abszisse (logar. Maßstab): Reizfrequenz in  $\text{sec}^{-1}$ ; Ordinate: Relativeffekt in % Hemmung. Reizzeit 10 sec; Reizstärke 12,5 V. Durchgezogene Kurven: theoretische Dosis-Wirkungskurven nach Gleichung (1 a) mit Parameterwerten aus Abb. 5 a u. b (Einzelversuch).

Der Exponent  $n$  bezeichnet die Zahl der ACh-Moleküle im Komplex (Albers<sup>1</sup>) und kann bei Mittelbildung über alle an der Bindung beteiligten Rezeptoren gebrochen sein. Seine Größe ergibt sich auf Grund einer Umformung von Gleichung (1 a) aus der Steilheit von Geraden, die man bei Auftragung von  $\log E/(E_{\max} - E)$  gegen die zugehörigen Werte von  $\log C$  erhält (s. auch Jenden<sup>11</sup>). Das Verfahren zur Ermittlung von  $E_{\max}$  und  $K_{RMn}$  folgt aus einer weiteren Umformung von Gleichung (1 a):

$$\frac{C^n}{E} = \frac{K_{RMn}}{E_{\max}} + \frac{1}{E_{\max}} C^n \quad (1 b)$$

$C^n/E$  erweist sich nach Gleichung (1 b) und unseren Auftragungen der Meßwerte als linear proportional zu  $C^n$ . Die reziproke Steilheit dieser Geraden ist gleich  $E_{\max}$ ; ihr Abschnitt mit der Ordinatenachse ergibt bei Multiplikation mit  $E_{\max}$  die Dissoziationskonstante  $K_{RMn}^*$ .

$C$  und  $K_{RM}$  sind bei äußerer ACh-Applikation absolute Konzentrationen. Die Werte für  $K_{RM}$  sind bei verschiedenen Temperaturen dann untereinander vergleichbar, wenn  $n$  temperaturunabhängig und wie in unseren Kurven gleich 1 ist. Nach Jenden<sup>11</sup> besteht jedoch weiter die Möglichkeit, daß die an den Rezeptoren herrschende ACh-Konzentration durch Einstellung eines Fließgleichgewichtes zwischen Esterasewirkung und Nachdiffusion des Wirkstoffs kleiner ist als die äußere Konzentration. Wenn diese Verkleinerung temperaturabhängig ist, so können die Dosis-Wirkungskurven und  $K_{RM}$ -Werte von verschiedenen Temperaturen erst nach Umrechnung verglichen werden. Diese Umrechnung nach dem Ansatz von Jenden<sup>11</sup> ergab, daß sich  $K_{RM}$  mit der Temperatur im gleichen Sinne, aber in noch stärkerem Ausmaß änderte als in den gemessenen Dosis-Wirkungskurven. Die Steilheit der Dosis-Wirkungskurve und die  $E_{\max}$ -Werte wurden dabei nicht beeinflusst.

\*  $K_{RMn}$  bezeichnet die allgemeinere Form der Dissoziationskonstanten für beliebige Reaktionsform des Rezeptor-Mediatorkomplexes.

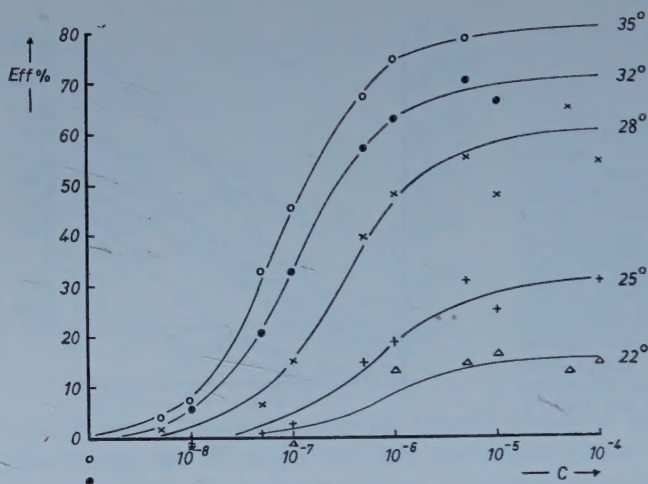


Abb. 3 b. — Dosis-Wirkungskurven bei äußerer ACh-Applikation und verschiedenen Temperaturen. Versuch vom 3. 7. 1957. Abszisse (log. Maßstab): ACh-Konzentration im Bad in g/ml; Ordinate: Relativeffekt in % Hemmung. Durchgezogene Kurven: theoretische Dosis-Wirkungskurven nach Gleichung (1 a); Parameterwerte gemäß Abb. 5 a u. b (Einzelversuch).

Bei den „inneren“ Dosis-Wirkungskurven steht auf der Abszisse die Reizfrequenz  $f$  als Dosisäquivalent; der aus der Multiplikation des Ordinatenabschnitts mit  $E_{\max}$  gewonnene Wert gibt daher nur eine komplexe Größe  $K_{RMn}/C_1^n$  anstelle der Dissoziationskonstanten an, die nicht ohne weiteres bei verschiedenen Temperaturen vergleichbar ist.  $C_1$  bezeichnet in diesem Ausdruck einen Dosisfaktor, das Verhältnis von absoluter Konzentration  $C$  zum Dosisäquivalent  $f$ . Man erhält diesen Faktor unter bestimmten Voraussetzungen durch Berechnung derjenigen Wirkstoffkonzentration nach Gleichung (2), die bei der Reizfrequenz 1/sec in der benutzten Reizdauer von 10/sec erzeugt wird. Da diese Berechnung von  $C_1$  nicht ganz gesichert ist und der Exponent  $n$  meist mit sinkender Temperatur etwas zunahm, wurde in der weiteren Auswertung nur der Temperaturgang von  $E_{\max}$  und  $K_{RMn}/C_1^n$  verzeichnet (Abb. 5).

In Abb. 3 a und b wurden theoretische Dosis-Wirkungskurven eingezeichnet, die durch Einsetzen der gefundenen Werte für  $E_{\max}$  und  $K_{RM}$  bzw. das zum Halbwert von  $E_{\max}$  gehörige Dosisäquivalent berechnet wurden. Die gute Übereinstimmung zwischen Meßpunkten und theoretischen Kurven spricht für die Gültigkeit unserer Ansätze bei den untersuchten Temperaturen.

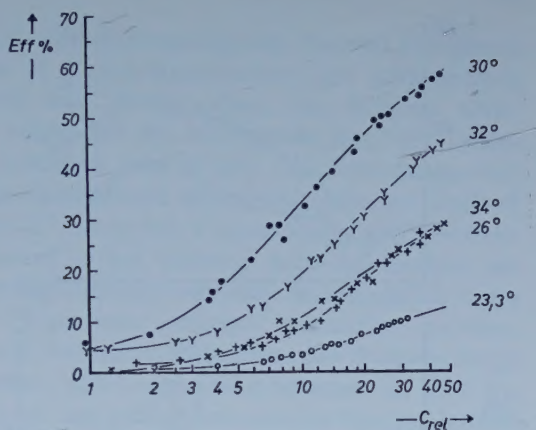
### c) Der Dosiszeitverlauf

In der vorhergehenden Arbeit<sup>14</sup> wurden die Voraussetzungen und die Anwendbarkeit eines Ansatzes untersucht, der den Dosiszeitverlauf auf Grund einer Funktion für die Ausbreitung des Mediators beschreibt.

Bei rhythmischer Reizung mit einer Frequenz  $f$ , die nach unten durch den Gültigkeitsbereich der Integralformulierung und nach oben annähernd durch



Abb. 4. „Innere“ Dosis-Wirkungskurven (s. Text) aus einzelnen Effektverläufen des Versuchs vom 21. 4. 1958 bei verschiedenen Temperaturen und Reizfrequenz 15/sec. Abszisse (log. Maßstab): Dosisäquivalente; Ordinate: Relativereffekt in % Hemmung. Parameter der theoretischen Dosiszeitverläufe s. Abb. 5c (Einzelversuch). Durchgezogene Kurven: theoretische Dosis-Wirkungskurven gemäß Gleichung (1 a).



die Optimalfrequenz begrenzt ist, gilt für die Konzentration  $C(t)$  am Rezeptor für die Zeitpunkte während des Konzentrationsanstiegs bis zum Reizende:

$$C(t) = \frac{Q \cdot f}{8(\pi D)^{3/2}} \int_0^t \frac{1}{t^{3/2}} e^{-\frac{K}{t}} e^{-\alpha t} dt \quad (2a)$$

Hierin bedeuten  $Q$  die von jeder Nervenendigung pro Reiz freigesetzte Wirkstoffmenge in g,  $D$  die Diffusionskonstante für ACh im Herzgewebe in  $\text{cm}^2/\text{sec}$ ,  $K = r^2/4D$  den Diffusionsparameter in sec, der die mittlere Diffusionsstrecke  $r$  vom Freisetzungsort bis zum Rezeptor enthält, und  $\alpha$  den Eliminationsparameter in  $\text{sec}^{-1}$ . Der Abfall der Wirkstoffkonzentration nach Reizende  $t_R$  wird zu einem Zeitpunkt  $(t_R + t')$  durch das Integral dargestellt:

$$C(t_R + t') = \frac{Q \cdot f}{8(\pi D)^{3/2}} \int_{t'}^{t_R + t'} \frac{1}{t^{3/2}} e^{-\frac{K}{t}} e^{-\alpha t} dt \quad (2b)$$

Der Zeitverlauf wird somit durch die Parameter  $K$  und  $\alpha$  bestimmt. Zu ihrer Ermittlung genügt ein einzelner Effektverlauf nach Art der Kurven der Abb. 1, zu dem ein gemäß Gleichung (2 a) und (2 b) berechneter theoretischer Dosiszeitverlauf gesucht wird. Dabei werden die gemessenen Werte des Effektverlaufs gegen gleichzeitige, berechnete Dosiswerte aufgetragen, und der dafür benutzte theoretische Dosisverlauf durch Einsetzen verschiedener Parameterpaare so variiert, daß die aus den Anstiegs- und Abfallspunkten entstehenden Kurvenzüge zusammenfallen. Dieses Verfahren wurde in jedem Einzelversuch und bei jeder Temperatur auf eine möglichst große Zahl von Effektverläufen angewandt (Abb. 4). Es liefert neben den Parametern des Zeitverlaufs die „innere“ Dosis-Wirkungskurve der untersuchten Effektverläufe, deren Dosiseneinheit jedoch wiederum nur relativ ist und temperaturabhängig sein kann. Die Schar so ermittelter „innerer“ Dosis-Wirkungskurven kann nach den gleichen Grundsätzen behandelt werden wie im Fall der Frequenz-Effektkurven. Damit erhält man aus den Kurven der Abb. 4, die in Lage und Verlauf einen ähnlichen Temperaturgang zeigen wie die

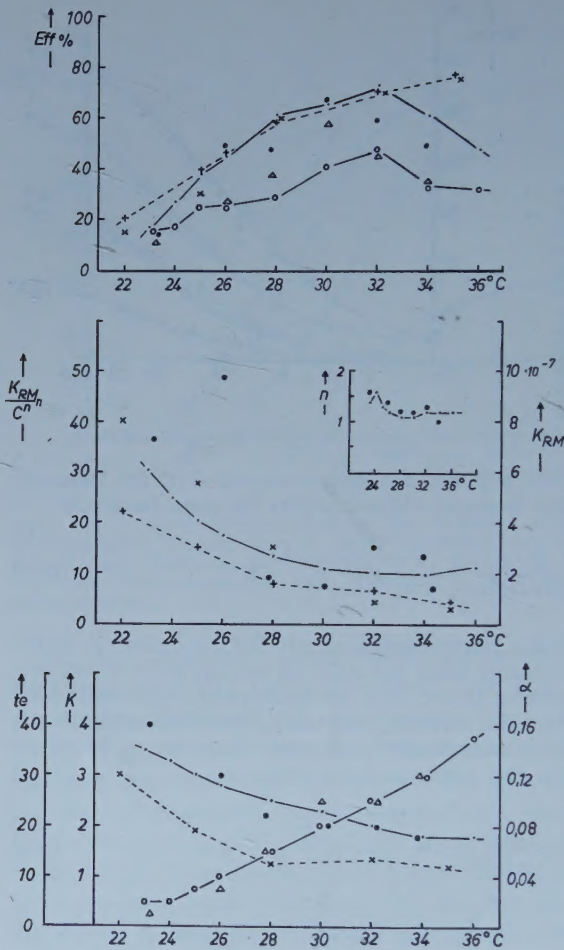


Abb. 5. Temperaturfunktionen der Parameter der Dosis-Wirkungsbeziehung gemäß Gleichung (1) und des Dosiszeitverlaufs gemäß Gleichung (2). a. — Durchgezogene obere Kurve: Mittelwerte für  $E_{\max}$  aus 10 Vagusreizversuchen. Gefüllte Punkte: Werte für  $E_{\max}$  aus Einzelversuch der Abb. 3 a. Gestrichelte Kurve: Mittelwerte für  $E_{\max}$  aus 10 Versuchen mit äußerer ACh-Applikation. Schräge Kreuze: Werte für gemessene Maximaleffekte aus Einzelversuch der Abb. 3 b. Untere durchgezogene Kurve: Mittelwerte der durch Reizung erzielten Maximaleffekte. Offene Dreiecke: gemessene Maximaleffekte des Versuchs der Abb. 3 a. Ordinate: Relativeffekt in %. — b. — Durchgezogene Kurve (linke Ordinate): Mittelwerte der stellvertretenden Dissoziationskonstanten aus 10 Vagusreizversuchen. Gefüllte Punkte: Werte aus Einzelversuch der Abb. 3 a. Gestrichelte Kurve: (rechte Ordinate): Mittelwerte der Dissoziationskonstanten aus 10 ACh-Versuchen. Schräge Kreuze: Werte aus Einzelversuch der Abb. 3 b. Einsatz: Mittelwerte (durchgezogene Kurve) des Exponenten  $n$  aus Reizversuchen und dessen Werte (gefüllte Punkte) für Kurven der Abb. 3 a. — c. — Gefüllte Punkte: Mittelwerte (durchgezogene Kurve) und Einzelwerte des Diffusions-Parameters  $K$  (linke Ordinate). Offene Symbole: Mittelwerte (durchgezogene Kurve) und Einzelwerte des Eliminationsparameters  $\alpha$  (rechte Ordinate). Gestrichelte Kurve: Mittelwerte der Einwirkungszeit bei 10 ACh-Versuchen; äußerste linke Ordinate: Einwirkungszeit in sec.

Frequenz-Effektkurven (Abb. 3 a), auch angenähert dieselben Werte für die Parameter  $E_{\max}$ ,  $n$  und  $K_{RM}/C_1^n$  bei den verschiedenen Temperaturen.

Mit Hilfe der theoretischen Dosis-Wirkungskurven aus Abb. 3 a können Effektzeitverläufe des gleichen Versuchs in Dosiszeitverläufe umgewandelt werden. Sie stimmen bei allen Temperaturen mit theoretischen Dosiszeitverläufen überein, die der Gleichung (2 a) und (2 b) bei Einsetzen der ermittelten Werte für die Parameter  $K$  und  $\alpha$  entsprechen.

### III. Temperaturfunktionen der Kenngrößen

Abb. 5 a bis c faßt die Temperaturabhängigkeit der Kenngrößen der Dosis-Wirkungsbeziehung und des Dosiszeitverlaufs zusammen. In jedem Diagramm sind zum Zweck des Vergleichs die Befunde bei Vagusreizung und bei äußerer ACh-Applikation aufgetragen. Dabei sind jedesmal die Werte aus den Einzelversuchen der Abb. 3 a und 3 b und der Abb. 4 als



unverbundene Punkte eingefügt. Die durchgezogenen Kurven verbinden jeweils Durchschnittswerte aus 10 Vagusreizversuchen; die gestrichelten Kurven stellen die Mittelwerte aus 10 Versuchen mit äußerer ACh-Applikation dar. Die Abb. 5 a zeigt, daß die Kenngröße  $E_{\max}$  der Dosis-Wirkungsbeziehung in Einzelversuchen und in den Durchschnittskurven zwischen  $22^\circ$  und  $30^\circ$  in einem weitgehend übereinstimmenden Verlauf zunimmt. Oberhalb von  $30^\circ$  bis  $32^\circ$  sinkt bei Vagusreizung der Wert für  $E_{\max}$  deutlich wieder ab, während er bei äußerer ACh-Applikation im Einzelversuch und in der Durchschnittskurve weiter ansteigt. Da hohe Temperaturen von unseren Präparaten schlecht vertragen wurden, möchten wir diesen Unterschied zwischen Befunden der Vagusreizung und der äußeren ACh-Applikation nicht allzu sehr betonen. In Abb. 5 a ist außer der Kenngröße  $E_{\max}$  noch der tatsächlich erzielte Maximaleffekt im Einzelversuch und in Durchschnittswerten gegen die Temperatur aufgetragen. Dieser gemessene Maximaleffekt erreichte bei äußerer ACh-Applikation den Wert des aus der Steilheit der ganzen Dosis-Wirkungskurve gemäß Gleichung (1 b) berechneten  $E_{\max}$ , bei Vagusreizung lag er dagegen im Einzelversuch und in der Durchschnittskurve erheblich darunter. Das Verhältnis von gemessenem Maximaleffekt und  $E_{\max}$  ist für alle Temperaturen annähernd gleich und beträgt im Durchschnitt 0,63 (s. auch Opitz und Weiß<sup>14</sup>).

Abb. 5 b bringt den Temperaturgang der zweiten Kenngröße der Dosis-Wirkungsbeziehung, der Dissoziationskonstanten  $K_{RM}$ . Wie schon betont, kann nur bei äußerer ACh-Applikation die eigentliche Dissoziationskonstante  $K_{RM}$  ermittelt werden, sie sinkt im Einzelversuch und in den Durchschnittswerten mit wachsender Temperatur ziemlich stark ab. Zum Vergleich wurde die für  $K_{RM}$  stellvertretende Größe  $K_{RMn}/C_1^n$  aus den Vagusreizversuchen herangezogen, die im Einzelversuch und besonders in den Durchschnittswerten einen ganz ähnlichen Abfall mit wachsender Temperatur zeigt.

Im Einsatz der Abb. 5 b erscheint der Temperaturgang des Exponenten  $n$ . Er ist bei äußerer ACh-Applikation gleich 1 und weitgehend temperaturunabhängig, bei Vagusreizung dagegen liegt er etwas höher und sinkt im Einzelversuch und in den Durchschnittswerten mit wachsender Temperatur bis nahezu 1 ab. Bezieht man  $n$  definitionsgemäß (Ariëns<sup>3</sup>) auf die Reaktionsform der Rezeptor-Mediatorverbindung, so ist eine Durchschnittsbildung aus verschiedenen Versuchsfällen und in der Folge auch eine Durchschnittsbildung aus den Werten für  $K_{RMn}/C_1^n$  eigentlich nicht statthaft, und wir können daher beide Durchschnittskurven nur mit Vorbehalt darstellen. Die Abweichungen in den Effektgrößen bei der Frequenz-Effektkurve bzw. den Effektzeitverläufen, die zur Einführung eines Exponenten über 1 führen, könnten aber auch auf andere Momente als der Reaktionsform, wie etwa einem Einfluß der Steilheit des Wirkstoffanstiegs, eine Adaptation oder Besonderheiten der Summation an zwischengeschalteten peripheren Ganglienzellen beruhen, und daher halten wir unser Vorgehen vorläufig für einigermaßen berechtigt.

Abb. 5c faßt die Temperaturfunktionen der beiden Kenngrößen  $K$  und  $\alpha$  des Dosiszeitverlaufs bei Vagusreizung zusammen. Der Diffusionsparameter  $K$  ist proportional zum Quadrat der mittleren Entfernung  $r$  zwischen Rezeptor und Freisetzungsstelle und umgekehrt proportional zur Diffusionskonstanten  $D$ . Der Abfall von  $K$  mit wachsender Temperatur im Einzelversuch und in der Durchschnittskurve dürfte vornehmlich auf eine mit der Temperatur wachsende Diffusionskonstante hinweisen. Wir haben deswegen zum Vergleich die Temperaturfunktion einer ebenfalls zu  $D$  reziproken Größe aus den Versuchen mit äußerer ACh-Applikation, der Einwirkungszeit  $t_e$ , herangezogen. Diese Größe wurde vom Augenblick der ACh-Zugabe bis zum Gipfel des inotropen Effekts gemessen und für jede Temperatur als Mittelwert aller ACh-Dosen angegeben; sie fällt gleichfalls mit wachsender Temperatur nach einer ähnlichen Funktion wie  $K$ . Der Eliminationsparameter  $\alpha$  aus den Vagusreizversuchen, der die Zerstörung des Mediators durch die Esterase und seine sonstige Elimination, z. B. durch mechanische Wirkung der Kontraktionen, zusammenfaßt, nimmt im Einzelversuch und in den Durchschnittswerten mit der Temperatur erheblich zu.

### Erörterung

Die Erörterung soll unsere Befunde mit Ergebnissen des Schrifttums vergleichen und aus ihnen einige weitere Berechnungen und Schlußfolgerungen entwickeln. Dabei sei wiederum zunächst die Temperaturfunktion der Dosis-Wirkungsbeziehung und danach die des Dosiszeitverlaufs besprochen.

Der in Abb. 5a gezeigte Temperaturgang des gemessenen Maximal-effekts bei Vagusreizung und äußerer ACh-Applikation stimmt bis auf kleine Abweichungen mit den Angaben des Schrifttums über chronotrope und inotrope Vagus- oder ACh-Wirkungen am Warmblüterherzen (Webb<sup>19</sup>, Biewald und Raths<sup>5</sup>, Turpaev<sup>17</sup>, Mainwood<sup>13</sup>) überein. Ähnliche Erfahrungen wurden an Kaltblüterherzen (Lorenz und Jung<sup>12</sup>, Turpaev<sup>17, 18</sup>, Gilson jr.<sup>10</sup>) gemacht, natürlich in einem anderen Temperaturbereich.

Dieser Temperaturgang könnte auf der Überlagerung der Temperaturfunktionen von einer Reihe von Faktoren, der Rezeptorendichte  $R_0$  im Präparat, der Affinität des Wirkstoffs zum Rezeptor und der „intrinsic activity“  $\lambda$  des Rezeptors (Ariëns und Mitarb.<sup>3</sup>), sowie der Mediatorkonzentration am Rezeptor beruhen. Die Mediatorkonzentration würde ihrerseits von der Zahl der wirksamen Nervenfasern und ihrer Schwellenverteilung, von der Freisetzungsgröße des Wirkstoffs  $Q$  und von den Parametern des Dosiszeitverlaufs  $K$  und  $\alpha$  abhängig sein.

In Erweiterung der Mehrzahl der Untersuchungen des Schrifttums wurde in unseren Versuchen durch vollständige Frequenz-Effekt- bzw. Dosis-Wirkungskurven die konzentrationsunabhängige Wirkungskonstante  $E_{\max}$  bestimmt, die den gleichen Temperaturgang aufweist wie der gemessene Maximaleffekt. Damit scheiden zunächst alle Faktoren aus, die



die Mediatorkonzentration beeinflussen, und die Temperaturfunktion von  $E_{\max}$  kann als Ausdruck einer Konkurrenz zwischen der Temperatur- bzw. Stoffwechselabhängigkeit von  $R_o$  und  $\lambda$  gedeutet werden. Da alle  $E_{\max}$ -Werte erheblich unter 100 % liegen, dürften einem gewissen Teil der Vorhofmuskelfasern ACh-Rezeptoren fehlen. Eine Vergrößerung dieses Anteils durch Abnahme von  $R_o$  könnte die Verminderung von  $E_{\max}$  bei tieferen und zu hohen Temperaturen bedingen, nach Aussage der Temperaturfunktion von  $K_{RM}$  kann jedoch eine Änderung von  $\lambda$  ebenfalls beteiligt sein. Der Unterschied im Verhalten von  $E_{\max}$  zwischen 32° und 36° bei Vagusreizung und äußerer ACh-Applikation sollte nicht überwertet werden, zumal Webb<sup>19</sup> bei hoher Temperatur am Kaninchenvorhof bei Testung mit konstanter ACh-Dosis eine Wirkungsabnahme wie bei unseren Vagusreizungen fand und Turpaev<sup>18</sup> am Froschherzen durch mehr oder weniger lange Einwirkung höherer Temperaturen mit nachträglicher Rückkehr zur Optimaltemperatur eine dosierte Inaktivierung der ACh-Rezeptoren erzeugen konnte.

Die Abnahme der zweiten Kenngröße  $K_{RM}$  der Dosis-Wirkungsbeziehung bei äußerer ACh-Applikation mit wachsender Temperatur entspricht analogen Befunden von Turpaev<sup>18</sup> am Kaltblüterherzen. Sie würde bei Berechnung der wahren ACh-Konzentration am Rezeptor nach Jenden<sup>11</sup> unter Einsatz unserer Zahlen für die Diffusionskonstante  $D$  und den Eliminationsparameter  $\alpha$  bei vertretbaren Annahmen über die Vorhofwanddicke noch ausgesprochener sein. Der Temperaturgang von  $K_{RM}$  schließt die Bildung des Rezeptor-Mediatorkomplexes nach der Langmuir-schen Adsorptionisotherme aus.

Die Existenz und Temperaturabhängigkeit des Exponenten  $n$  verhinderte eine Ermittlung der Temperaturfunktion der Dissoziationskonstanten  $K_{RM_n}$  bei Vagusreizung in der Mehrzahl unserer Versuche. Auf die Problematik von  $n$  wurde schon hingewiesen. Hier sei noch erwähnt, daß nach dem Schrifttum am Kaltblüterherzen die Verbindung eines Rezeptors mit zwei ACh-Molekülen vorkommen kann (Cavanaugh und Hearon<sup>7</sup>).

Über die Faktoren, die die Mediatorkonzentration am Rezeptor bestimmen, können folgende Aussagen gemacht werden: Nach den Reizstärke-Frequenzkurven war zwischen 23° und 36° die am inotropen Effekt gemessene Schwelle der Nervenfaserguppen und die Abstufung der Zahl der effektorischen Einheiten durch Variation der Reizstärke temperaturunabhängig. Die Zahl der beeinflussten effektorischen Einheiten bei maximaler Reizung blieb ebenfalls bei der Mehrzahl der untersuchten Temperaturen gleich, da der gemessene Maximaleffekt einen konstanten Bruchteil von  $E_{\max}$  bildete.

Der Temperaturgang von  $K$  kann zur Berechnung der Temperaturfunktion der Diffusionskonstanten  $D$  benutzt werden, wenn man eine Verkleinerung der Diffusionsstrecke  $r$  trotz der möglichen Vermehrung der Rezeptorenzahl  $R_o$  mit wachsender Temperatur für unwahrscheinlich hält. Auf Grund der umgekehrten Proportionalität zwischen  $K$  und  $D$

würde sich dann ein  $K_1$  einer Temperatur zu  $K_2$  einer zweiten Temperatur verhalten wie die Diffusionskonstante  $D_2$  zu  $D_1$ . Unter Einsetzung eines Wertes von  $D = 5 \cdot 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{sec}$  für  $20^\circ$  bis  $22^\circ \text{ C}$  nach *Brecht*<sup>6</sup> sind auf diese Weise die Diffusionskonstanten der Tabelle 1 gewonnen. Die starke Zunahme von  $D$  mit wachsender Temperatur könnte durch die Abnahme der Viskosität des kolloidhaltigen Mediums und den mechanischen Einfluß der steigenden Herzfrequenz verständlich werden; doch muß diese Frage durch direkte Bestimmungen von  $D$  näher untersucht werden.

Die Vergrößerung des Eliminationsparameters  $\alpha$  spricht für eine Aktivierung der Wirkstoffspaltung mit wachsender Temperatur. Der Vergleich zwischen dem aus unseren Durchschnittswerten unter Beachtung der von *Bach*<sup>4</sup> genannten Einschränkungen ermittelten  $Q_{10}$  und denen des Schrifttums (*Genuit* und *Labenz*<sup>9</sup>, *Mainwood*<sup>13</sup>) für die Spaltung von ACh durch Cholinesterase des Herzgewebes läßt jedoch die Beteiligung weiterer temperaturabhängiger Eliminations- oder Regenerationsvorgänge (*Mainwood*<sup>13</sup>) vermuten.

Aus inotropen Einzelreizeffekten am Schildkrötenvorhof von *Gilson jr.*<sup>10</sup> sowie aus dem Zeitverlauf des Überträgervorgangs am Endplattenpotential des Froschsartorius nach *Eccles*, *Katz* und *Kuffler*<sup>8</sup> läßt sich mit unserem Berechnungsverfahren die gleiche Richtung der Temperaturfunktion von  $K$  und  $\alpha$  ermitteln wie in unseren Versuchen.

Über Größenordnung und Temperaturgang der Freisetzungsgröße  $Q$  können aus unseren Befunden nur ganz bedingt gültige Anhaltspunkte gewonnen werden.

Zu diesem Zweck wurde für die Tabelle 1 ein Vagusreizversuch ausgewählt, der bei allen Temperaturen einen Exponenten  $n = 1$  aufwies. In Spalte 2 und 3 sind die aus den Effektverläufen ermittelten Kenngrößen  $K$  und  $\alpha$  aufgeführt, aus denen sich die in Spalte 4 angegebenen Größen des Integrals für 10 sec Reizzeit ergeben. In Spalte 5 stehen die

Tabelle 1  
(Erklärung siehe Text)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
$T^\circ$	$K$	$\alpha$	$J_{10}^{*)}$	$D$	$K_{RM}/C_1$	$K_{RM}$	$C_1 (10)/Q$	$C_1 (10)$	$Q$
22,8°	3,0	0,03	0,393	$5,0 \cdot 10^{-7}$	14,0	$4,7 \cdot 10^{-7}$	$2,49 \cdot 10^7$	$2,9 \cdot 10^{-8}$	$1,17 \cdot 10^{-15}$
24,8°	2,5	0,04	0,459	$6,0 \cdot 10^{-7}$	7,5	$3,0 \cdot 10^{-7}$	$2,22 \cdot 10^7$	$4,0 \cdot 10^{-8}$	$1,80 \cdot 10^{-15}$
27,2°	2,0	0,08	0,492	$7,5 \cdot 10^{-7}$	10,0	$2,1 \cdot 10^{-7}$	$1,70 \cdot 10^7$	$2,1 \cdot 10^{-8}$	$1,23 \cdot 10^{-15}$
30,2°	1,6	0,12	0,542	$9,3 \cdot 10^{-7}$	5,2	$1,4 \cdot 10^{-7}$	$1,36 \cdot 10^7$	$2,7 \cdot 10^{-8}$	$1,98 \cdot 10^{-15}$
32,1°	1,2	0,12	0,713	$12,5 \cdot 10^{-7}$	6,0	$1,2 \cdot 10^{-7}$	$1,15 \cdot 10^7$	$2,0 \cdot 10^{-8}$	$1,74 \cdot 10^{-15}$
33,9°	1,2	0,15	0,661	$12,5 \cdot 10^{-7}$	7,5	$0,9 \cdot 10^{-7}$	$1,06 \cdot 10^7$	$1,2 \cdot 10^{-8}$	$1,13 \cdot 10^{-15}$

Mittelwert:  $1,5 \cdot 10^{-15}$

$$*) J_{10} = \int_0^{10} \frac{1}{t^{3,2}} e^{-\frac{K}{t}} e^{-\alpha t} dt$$



Werte für die Diffusionskonstante  $D$ , die in der oben angegebenen Weise aus den  $K$ -Werten berechnet wurden. Durch Einsetzen der Integralwerte aus Spalte 4 und der Diffusionskonstanten aus Spalte 5 in Gleichung (2 a) kommen wir zu dem Quotienten  $C_1(10)/Q$  (aus dem Dosisfaktor  $C_1(10)$  für die Reizfrequenz 1/sec und 10 sec Reizdauer und der Freisetzungsgröße  $Q$ ) in Spalte 8, der mit der Temperatur erheblich abnimmt.

Die die Dissoziationskonstante vertretende Größe  $K_{RMn}/C_1^n$  würde in unserem Beispiel bei  $n = 1$  vereinfacht zu  $K_{RM}/C_1$  in Spalte 6. Aus ihr kann  $C_1(10)$  als absolute Dosis berechnet werden, wenn man annimmt, daß  $K_{RM}$  aus Versuchen mit äußerer ACh-Applikation mit dem  $K_{RM}$  aus dem Vagusreizversuch bei einem konstanten Exponenten identisch wird. Durch Einsetzen der Durchschnittswerte von  $K_{RM}$  für die einzelnen Temperaturen aus unseren Versuchen mit äußerer ACh-Applikation (Spalte 7) in die Werte der Spalte 6 gewinnen wir die Größen von  $C_1(10)$  in Spalte 9, die sich mit wachsender Temperatur verkleinern. Durch Division der Werte aus Spalte 9 durch die der Spalte 8 ergibt sich schließlich in Spalte 10 die Freisetzungsgröße  $Q$  in g Wirkstoff pro Nervenendigung und Impuls. Sie bleibt trotz der Temperaturabhängigkeit aller übrigen Faktoren weitgehend konstant und streut um einen Mittelwert von  $1,5 \cdot 10^{-15}$  g/Endigung und Impuls.

Bei Berücksichtigung der wahren Konzentrationen für die  $K_{RM}$ -Werte bei äußerer ACh-Applikation nach dem Ansatz von Jenden<sup>11</sup> würde  $Q$  eher noch mit wachsender Temperatur etwas abnehmen. Die von Anand<sup>2</sup> am Froschherzen auf Grund von ACh-Bestimmungen in der Durchströmungsflüssigkeit und im Herzgewebe erschlossene Vergrößerung der Freisetzungsgröße mit wachsender Temperatur kann demnach für unsere Versuche wahrscheinlich abgelehnt werden.

Die Benutzung absoluter Effektgrößen statt der relativen läßt die Temperaturfunktionen unserer Parameter — abgesehen von einer geringen Verschiebung des Temperaturoptimums — unberührt.

### Zusammenfassung

Am isolierten, künstlich getriebenen Kaninchenvorhof wird in einem Bereich von 20° bis 40° C und Stufen von etwa 2° die Temperaturabhängigkeit der inotropen Wirkung von Vagusreizungen unter systematischer Variation der Reizparameter sowie von Acetylcholingaben bei Aufnahme vollständiger Dosis-Wirkungskurven untersucht.

Die am inotropen Effekt gemessene Schwelle der Nervenfaserguppen und die Abstufung der Zahl der effektorischen Einheiten bei überschwelligen Reizstärken erweist sich auf Grund der gleichartigen Reizstärke-Frequenzkurven zwischen 23° und 36° als temperaturunabhängig. Die optimale Reizfrequenz verschiebt sich mit wachsender Temperatur zu höheren Werten.

Bei Vagusreizung mit festgehaltenen Reizparametern nimmt die Effektgröße am Gipfel des Effektverlaufs für alle Reizfrequenzen bis zur Optimalfrequenz zwischen 20° und 30° zu und sinkt oberhalb dieser Optimaltemperatur wieder ab. Frequenz-Effektcurven bei Auftragung der Effektgrößen übermaximaler Reizserien zu einem festgehaltenen Zeitpunkt (Gipfel des Effektverlaufs) gegen den Logarithmus der Reizfrequenz werden zwischen 20° und der Optimaltemperatur zunehmend steiler und erreichen einen höheren Maximizeffekt.

Jenseits von  $30^\circ$  werden sie wieder flacher und führen zu einem geringeren Maximaleffekt.

Die Frequenz-Effektkurven können als Dosis-Wirkungskurven des Mediators gedeutet und nach einem hier erweiterten Verfahren zur Berechnung von Kenngrößen für die Rezeptor-Mediatorverbindung ausgewertet werden. Danach wird die Dosis-Wirkungsbeziehung durch die Wirkungskonstante  $E_{\max}$ , eine die Dissoziationskonstante vertretende Größe  $K_{RM_n}/C_1^n$  und den Exponenten  $n$  für die Reaktionsform charakterisiert.  $E_{\max}$  steigt wie der gemessene Maximaleffekt zwischen  $20^\circ$  und der Optimaltemperatur an und sinkt darüber wieder ab; das Verhältnis zwischen dem gemessenen Maximaleffekt und  $E_{\max}$  ist temperaturunabhängig.  $K_{RM_n}/C_1^n$  wird mit wachsender Temperatur verkleinert;  $n$  liegt zwischen 2 und 1 und fällt mit wachsender Temperatur.

Die Dosis-Wirkungskurven bei äußerer ACh-Applikation werden mit wachsender Temperatur ebenfalls steiler und führen zu größeren gemessenen Maximaleffekten. Die aus ihnen berechneten Wirkungskonstanten  $E_{\max}$  (Effekt bei unendlicher ACh-Konzentration) steigen bis zu  $35^\circ$  mit wachsender Temperatur an und sind praktisch gleich groß wie die gemessenen Maximaleffekte. Bei äußerer ACh-Applikation können aus den Dosis-Wirkungskurven echte Dissoziationskonstanten  $K_{RM}$  ermittelt werden, die mit wachsender Temperatur kleiner werden. Der Exponent  $n$  war bei allen Temperaturen gleich 1.

Die Zeitverläufe der Vagusreizeffekte zeigen bei allen Reizfrequenzen und Reizstärken eine Beschleunigung des Anstiegs und Abfalls mit wachsender Temperatur. Die Effektzeitverläufe werden nach einem Verfahren von Opitz und Weiß in Dosiszeitverläufe umgewandelt, die durch einen Diffusionsparameter  $K$  und einen Eliminationsparameter  $\alpha$  beschrieben werden.  $K$  nimmt mit der Temperatur ab, wahrscheinlich infolge Vergrößerung der Diffusionskonstanten  $D$  für Acetylcholin. Bei äußerer ACh-Applikation wird die zu  $D$  reziproke mittlere Einwirkungszeit bis zum Eintritt der maximalen Wirkung ebenfalls mit wachsender Temperatur herabgesetzt. Der Eliminationsparameter  $\alpha$  wird mit der Temperatur vergrößert. Über die Temperaturfunktion der Mediatorkonzentration am Rezeptor und der Freisetzungsgröße  $Q$  des Wirkstoffs pro Nervenendigung und Impuls werden bedingt gültige Aussagen gewonnen.

### Summary

The influence of temperatures from  $20^\circ$  to  $40^\circ$  C on the inotropic action upon isolated, electrically driven rabbit auricles is studied by means of time courses of effect under vagal stimulation, stimulation frequency-action curves and concentration-action curves with externally applied acetylcholine. Increasing temperature accelerates the time course of vagal effect, shifts the frequency-action curve and the concentration-action curve towards lower values of abscissae and higher values of ordinates. Characteristics are derived for the time course of the mediator liberated by stimulation, and its interaction with the receptor system, according to which by rising temperature the theoretical maximum effectiveness is increased, the formation of the receptor-mediator complex is favoured, and diffusion and elimination of the mediator is speeded up.

### Résumé

L'influence de la température de  $20$  à  $40^\circ$  C sur l'action inotropique sur des oreillettes isolées du lapin mues électriquement est étudiée au moyen de variations effet-temps et de courbes fréquence-effet lors de la stimulation du nerf vague et de courbes concentration-effet lors de l'application externe d'acétylcholine. — L'accroissement de température accélère les variations effet vague-temps et repousse les courbes fréquence-action et concentration-action vers des



valeurs d'abscisses plus basses et d'ordonnées plus hautes. On calcule des caractéristiques pour la variation de temps du médiateur libéré par stimulation et son action sur le système récepteur; selon ces caractéristiques quand la température augmente, l'efficacité théorique maximum est augmentée, la formation du complexe récepteur-médiateur favorisée et la diffusion et l'élimination du médiateur est accélérée.

#### Schrifttum

- 1 Albers, H., Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chem. **218** (1933): 113 —
- 2 Anand, B. K., Amer. J. Physiol. **168** (1952): 218 — 3 Ariëns, E. J., J. M. van Rossum a. A. M. Simonis, Arzneimittel-Forsch. **6** (1956): 282 — 4 Bach, G., Pflüger's Arch. Physiol. **266** (1958): 447 — 5 Biewald, G. A. u. P. Rath, Pflüger's Arch. Physiol. **268** (1959): 530 — 6 Brecht, K., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exper. Path. **214** (1952): 292 — 7 Cavanaugh, G. J. a. J. Z. Hearon, Arch. internat. pharmacodyn. therap. **100** (1954): 68 — 8 Eccles, J. C., B. Katz a. S. W. Kuffler, J. Neurophysiol. **4** (1941): 362 — 9 Genuit, H. u. K. Labenz, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exper. Path. **198** (1941): 369 — 10 Gilson jr., A. S., Amer. J. Physiol. **100** (1932): 459 — 11 Jenden, D. J., J. Cellul. Comp. Physiol. **51** (1958): 309 — 12 Lorenz, M. u. F. Jung, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exper. Path. **207** (1949): 372 — 13 Mainwood, G. W., Canad. J. Biochem. Physiol. **35** (1957): 1153 — 14 Opitz, H. u. E. Weiß, Pflüger's Arch. Physiol. **267** (1958): 600 — 15 dies., ebda. **268** (1958): 23 — 16 Rosenblueth, A., Amer. J. Physiol. **102** (1932): 12 — 17 Turpaev, T. M., Dokl. Akad. Nauk. SSSR **102** (1955): 323 — 18 ders., Biochimija **23** (1958): 71 — 19 Webb, J. L., Brit. J. Pharmacol. **5** (1950): 335.

*Aus dem Physiologischen Institut der Universität München  
(Direktor: Prof. Dr. R. Wagner)*

## **Ein freibewegliches Dynamometer mit elektrischer Übertragung der Meßwerte**

Mit 2 Abbildungen

Von E. Wetterer

Eingegangen am 5. November 1959

Von den zahlreichen Möglichkeiten, mechanische Vorgänge in elektrische zu übersetzen, hat sich das Prinzip des Differentialtransformators mit variabler Kopplung besonders in solchen Fällen als vorteilhaft erwiesen, in denen aus äußeren Gründen ein schmaler und langgestreckter Geber erforderlich ist und die mechanische Einwirkung in Richtung der Längsachse des Gebers erfolgt, z. B. für den Meßkopf sondenförmiger intrakardialer Manometer sehr geringen Durchmessers (Wetterer 1943; Gauer und Gienapp 1950; Wetterer und Pieper 1952). Innerhalb der Spulen des Differentialtransformators wird dabei ein ferromagnetischer Kern in Längsrichtung um kleine, den einwirkenden Kräften proportionale Strecken (maximal wenige  $10^{-1}$  mm) verschoben, wodurch die induktive Kopplung (Gegeninduktivität) in den beiden mit Wechselstrom betriebenen Wicklungshälften des Differentialtransformators in gegensinniger Weise geändert wird.

Dasselbe Prinzip läßt sich auch, wie im folgenden gezeigt wird, für ein Dynamometer mit elektrischer Übertragung der Meßwerte anwenden, das dazu bestimmt ist, freibeweglich in den Verlauf einer Zugvorrichtung eingesetzt zu werden und fortlaufend die Zugkraft zu registrieren. Auch in diesem Fall handelt es sich um longitudinal angreifende Kräfte. Anzustreben ist ein geringes Gewicht des Gebers, eine lineare Beziehung zwischen Kraft und Meßsignal bei guter Nullpunktkonstanz, die Möglichkeit der leichten Anpassung an verschiedene Meßbereiche und eine genügend hohe Eigenfrequenz des schwingungsfähigen Teils im Geber.

Kann die Anordnung so getroffen werden, daß die zu messende Kraft eine Flachfeder biegt, deren beide Seiten dabei in entgegengesetzter Weise (Verkürzung — Verlängerung) beansprucht werden, so lassen sich zur Umsetzung von mechanischer in elektrische Meßgröße mit Vorteil Dehnungsmeßstreifen verwenden, wie Hensel (1951) gezeigt hat. Die Direktionskraft seines Dehnungsmeßstreifen-Dynamometers wird durch eine am einen Ende eingespannte und



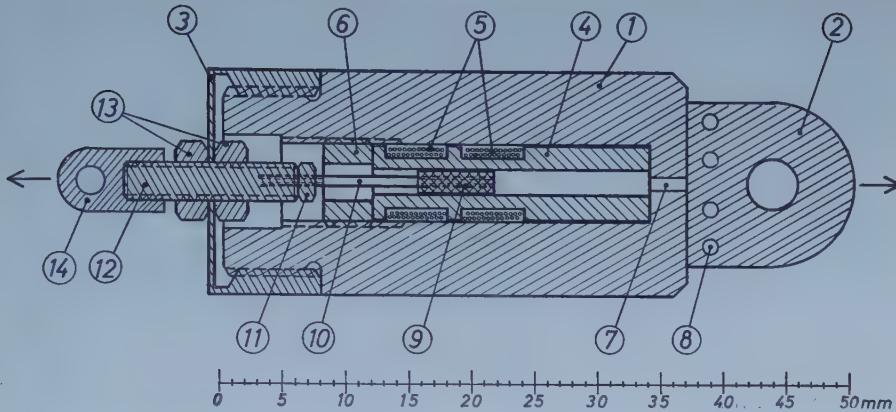


Abb. 1. Aufbau des beschriebenen Dynamometer-Gebers. Erläuterung im Text. Die beiden Pfeile geben die Richtung der von außen angreifenden Zugkräfte an.

am anderen Ende mit einem Handgriff versehene Blattfeder geliefert, auf deren beide Seiten je zwei Dehnungsmeßstreifen geklebt sind; diese bilden die 4 Zweige einer Brückenschaltung. Das Dynamometer ist dazu bestimmt, unmittelbar an einem Arbeitsgerät befestigt zu werden und die von der arbeitenden Hand auf dasselbe ausgeübte Druck- bzw. Zugkraft fortlaufend zu registrieren. Diese Anordnung, die für den genannten Zweck sehr vorteilhaft ist und sich durch Einfachheit des Aufbaus, Linearität der Eichkurve und Konstanz des Registriernullpunkts auszeichnet, eignet sich jedoch weniger für die in unserem Fall gegebene, mechanisch andersartige Aufgabe, weil hier der Kraftmesser als Ganzes innerhalb größerer Wegstrecken frei beweglich sein soll.

Der hier zu beschreibende Dynamometer-Geber, der für eine Maximalkraft von 10 kg bemessen ist, wurde auf Anregung von Herrn Prof. Wagner zur Untersuchung der menschlichen Muskeldynamik entwickelt und in der Institutswerkstatt durch Herrn Werkmeister Klotz gebaut. Der Geber hat ein Gewicht von etwa 20 g und besteht gemäß Abb. 1 aus folgenden Teilen\*:

Der Kunststoffkörper 1 (Material Trovidur; Durchmesser 18 mm, Länge 37 mm) ist zusammen mit dem abgeflachten Ansatz 2 aus einem Stück hergestellt. 1 hat am linken Ende ein Außengewinde M 15×1 und ist zentral folgendermaßen gebohrt (Reihenfolge der Beschreibung von links nach rechts): Glatte Bohrung 7 mm; Gewinde M 7; glatte Bohrung 6 mm; Doppelkanal, bestehend aus zwei parallelen Bohrungen von je 1 mm, die vor bzw. hinter der Zeichnungsebene liegen, aber vereinfachend als ein einziger Kanal 7 in dieser Ebene dargestellt sind; diese zwei Bohrungen führen beiderseits des abgeflachten Ansatzes 2 ins Freie. — Der Ansatz 2 trägt vier eingesetzte Neusilber-Stifte 8 zum Anlöten der Drahtenden (s. u.) und hat eine Querbohrung 4 mm zur Befestigung eines Zugseils,

\* Die kursiv gedruckten Zahlen entsprechen den Hinweiszahlen von Abb. 1. Die Bezeichnungen „rechts“ und „links“ beziehen sich auf die Lage in der Abbildung.

Zugdrahts od. dgl. — In der Längsbohrung des Körpers 1 befindet sich der Spulenkörper 4 mit einer zentralen Bohrung 2 mm und zwei äußeren Eindrehungen (Kammern) von je 5 mm Länge und 1 mm Tiefe zur Unterbringung der Spulen 5 des Differentialtransformators (s. u.). Der Steg zwischen den beiden Kammern ist zur Durchführung der Spulendrähte zweimal schräg geschlitzt; außerdem verlaufen vom rechten Rand der rechten Kammer zwei schräge (nicht eingezeichnete) Kanäle zur Drahtdurchführung in die zentrale Bohrung des Spulenkörpers. Die Hohl-schraube 6 (M 7) fixiert den Spulenkörper. — Die Stahlklappe 3 ist aus einem Stück gedreht und besteht aus dem Gewindeteil (Innengewinde M 15 × 1, nach links hinterdreht) und der elastischen Platte von 0,4 mm Dicke und 17 mm freiem Durchmesser. Die Platte hat in der Mitte eine Bohrung 3 mm für den Gewindebolzen 12 (M 3), der durch die beiden Muttern 13 fixiert ist und rechts ein zentrales Innengewinde M 1 besitzt. Nach links ragt der Gewindebolzen 12 frei heraus; hier wird mittels einer aufgeschraubten Metallhülse 14, die mit Innengewinde M 3 und einer entsprechenden Querbohrung oder einem Querring versehen ist, das Ende eines zweiten Zugseils oder Zugdrahts befestigt. So befindet sich dann der Geber als kraftmessendes und praktisch starres Zwischenglied in der Zugvorrichtung und kann sich mit dieser unbehindert hin- und herbewegen. — In das zentrale Innengewinde M 1 des Gewindebolzens 12 ist die an ihren beiden Enden mit Außengewinde M 1 versehene Stange 10 geschraubt und mit der Gegenmutter 11 fixiert. Da die Stange 10 in das magnetische Wechselfeld des Differentialtransformators hineinragt und dieses nicht stören soll, muß sie aus einer nichtmagnetischen Legierung hohen spezifischen Widerstands, z. B. Konstantan, bestehen. Diese Stange trägt den aufgeschraubten ferromagnetischen Kern 9, der so bemessen ist, daß er sich in der Bohrung des Spulenkörpers ohne nennenswerte Reibung verschieben läßt. Material des Kerns 9: weichmagnetische Legierung kleiner Koërzitivkraft und hohen spezifischen Widerstandes, z. B. „3601 K 3“ (Vacuumschmelze AG., Hanau).

Wicklung der Spulen 5: Primärspule 0,1 mm CuL-Draht, Wicklungsbeginn am rechten Ende der rechten Kammer, in dieser 40 Windungen nebeneinander, dann Draht durch Schlitz im Steg hindurchgeführt, weitere 40 Windungen in der linken Kammer, denselben Weg zurück bis zum Anfang, also im ganzen 160 Windungen, alle im gleichen Sinne gewickelt. — Sekundärspule: 0,1 mm CuL-Draht, ebenso gewickelt, nur mit dem Unterschied, daß die Wicklungsrichtungen in den beiden Kammern einander entgegengesetzt sind. Die insgesamt 4 Endstücke der Drähte sind so zu leiten, daß sie durch die oben genannten schrägen Kanäle in die Bohrung des Spulenkörpers und (nach Zusammensetzung des Gebers) von da durch die beiden Bohrungen des Doppelkanals herausgeführt werden, wo sie an die 4 Stifte 8 anzulöten sind. Das leichtbewegliche Kabel, das die Verbindung des Gebers mit dem elektrischen Zusatzgerät darstellt, besteht aus vier gut miteinander verdrehten CuL-Drähten 0,12—0,15 mm, die ebenfalls an den Stiften 8 angelötet sind und in einem dünnen Kunst-



stoffschlauch verlaufen. Die Zugentlastung des Kabels am Ansatz 2 ist in Abb. 1 nicht dargestellt.

Die erwähnte Bemessung des Gebers für eine Maximalkraft von 10 kg setzt folgende Berechnung der Stahlplatte voraus (vgl. Hütte):

Eine ebene, runde, biegungssteife und ringsum fest eingespannte Platte habe die Dicke  $h$  [cm] und den freien Durchmesser  $2a$  [cm]; sie werde auf einer in ihrer Mitte gelegenen Fläche mit dem Durchmesser  $2b$  [cm] durch die Kraft  $P$  [kg] senkrecht belastet.  $P$  sei über die Fläche  $\pi b^2$  gleichmäßig verteilt. Der Elastizitätsmodul des Plattenmaterials sei  $E$  [kg/cm<sup>2</sup>]. Dann lautet die Formel für die Durchbiegung  $f$  [cm] der Plattenmitte:

$$(1) \quad f = \frac{0,217 \cdot P}{E \cdot h^3} \cdot \left[ a^2 - b^2 (0,75 + \log \text{nat} \frac{a}{b}) \right].$$

Diese Formel trifft für die Platte von Abb. 1 zwar nicht genau, jedoch mit hinreichender Annäherung zu, da sich die Platte nicht bis zu ihrem Mittelpunkt biegen läßt, sondern in der Mitte durch die beiden angepreßten Muttern 13 auf einer Fläche von 5 mm Durchmesser starr ist. — Im vorliegenden Fall ist:  $a = 0,85$  cm;  $b = 0,25$  cm;  $E = 2,1 \cdot 10^6$  kg/cm<sup>2</sup> (Stahl). Die Längsverschiebung  $f$  des Gewindebolzens 12 soll für 1 kg Kraft 0,01 mm =  $10^{-3}$  cm betragen. Daher muß nach Gl. (1)  $h = 0,04$  cm = 0,4 mm sein, wie schon angegeben wurde. Für 10 kg Kraft erhält man also eine Verschiebung der Schraube 12 und damit des ferromagnetischen Kerns 9 um 0,1 mm. Diese Verschiebung ist klein im Vergleich zur Plattendicke und liegt weit innerhalb des linearen Aussteuerbereichs des Differentialtransformators, so daß eine lineare Eichkurve zu erwarten ist. —

Die Stahlplatte der Kappe 3 liefert also die Direktionskraft des Gebers. An ihrer Mitte greift vermittels des Gewindebolzens 12 die zu messende Zugkraft von der einen Seite an, während der gleichgroße Gegenzug am Ansatz 2 von der anderen Seite eingeleitet wird. Für die Stabilität des Meß-Nullpunkts ist vor allem die der vollen Zugbelastung ausgesetzte mechanische Verbindung zwischen Plattenrand und Körper 1 von Bedeutung. Eine Einspannung des Plattenrandes, z. B. durch einen mittels Schrauben an den Körper 1 angedrückten Ring, würde nicht nur einen umständlicheren Aufbau erfordern, sondern brächte auch die Möglichkeit eines Nachgebens der Befestigung mit sich. Demgegenüber gewährleistet die beschriebene Herstellung der aus Platte und Gewindeteil in einem Stück bestehenden Kappe 3 stabile Verhältnisse. — Bei Durchbiegung der Platte verschiebt sich, wie aus obigem hervorgeht, die von der Zugkraft nicht belastete Stange 10 und der ferromagnetische Kern 9 relativ zu dem an 1 fixierten Spulenkörper 4; dadurch kommt die schon beschriebene gegenseitige Wirkung auf die Gegeninduktivität der beiden Spulenhälften 5 zustande, so daß die sekundäre Wechselspannung des Differentialtransformators proportional der Kernausslenkung ist und bei Umkehrung der Auslenkrichtung (Druck statt Zug auf die Stahlplatte) sich in der Phase umkehrt. In Mittelstellung des Kerns ist die Sekundärspannung Null.

Das aus dem Netz betriebene elektrische Zusatzgerät (ausführliche Beschreibung bei Wetterer und Pieper 1952) enthält einen Oszillator (5—10 kHz) für die Lieferung des Primärstroms von etwa 20 mA<sub>eff</sub>, eine Ab-

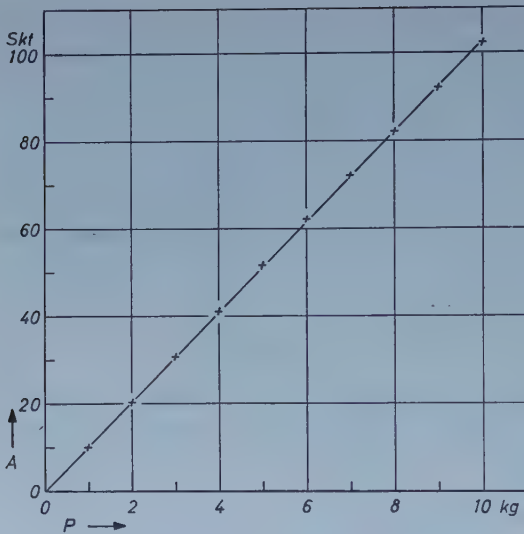


Abb. 2. Statische Eichkurve des beschriebenen Dynamometers, gewonnen durch Anhängen von Gewichten bis 10 kg. — Abszisse: Zugkraft P [kg]. Ordinate: Ausschlag A des Meßinstruments [Skalenteile].

gleicheinrichtung, einen Trägerfrequenzverstärker und einen phasempfindlichen Gleichrichter. Im Ausgang liegt ein Zeigerinstrument zum Ablesen ( $-3 \dots 0 \dots +3$  mA) oder eine Meßschleife zur Registrierung.

Einmalige Justierung des Kerns 9: Das elektrische Gerät, an dessen Ausgang ein Zeigerinstrument (mit Zeigernullpunkt in Skalenmitte) angeschlossen ist, wird auf „Null“ abgeglichen und dann mit dem Geber nach dessen vorläufigem Zusammenbau verbunden. Das Instrument zeigt nun einen Ausschlag, weil der Kern 9 noch nicht symmetrisch liegt. Die Kappe 3 wird daher abgeschraubt und der Kern nach Lösen der Mutter 11 durch Drehen der Stange 10 in der zur Korrektur notwendigen Richtung verschoben. Nach Festziehen von 11 wieder Zusammenbau und Ablesen des Instruments. Nach 2–3maliger Wiederholung dieses Vorgangs ist die erwünschte Symmetrie erreicht; die Gewindeteile 9 bis 12 werden durch Lack oder Kitt fixiert. Ein etwaiger Rest von Asymmetrie ist durch den Abgleich im elektrischen Gerät leicht zu korrigieren.

Zur statischen Eichung wird der Geber an seinem Ansatz 2 senkrecht aufgehängt und der Ring von 14 mit Gewichten von 1, 2, 3, ... 10 kg belastet. Abb. 2 zeigt die praktisch lineare Eichkurve. Die maximalen Abweichungen einzelner Meßpunkte von der Geraden betragen  $\pm 1,5\%$  und überschreiten damit nicht die Anzeigefehler des zur Ablesung benutzten Drehspulinstruments. Auch eine Belastung bis 15 kg ist möglich. — Die Empfindlichkeit der Anordnung läßt sich durch Änderung der Verstärkung bei erhaltenem Meß-Nullpunkt in weiten Grenzen variieren. Für größere oder wesentlich kleinere Maximalbelastungen ist die Dicke der Stahlplatte gemäß Formel (1) entsprechend anders zu bemessen. — Der Geber kann selbstverständlich auch mit Druck, anstatt mit Zug, belastet werden; der Ausschlag des Meßinstruments erfolgt dann entgegengesetzt. Ebenso eignet sich der Geber, der in jedem beliebigen Winkel zur Horizontalen benutzt werden kann, auch als Waage (vgl. statische Eichung).

Der Meßnullpunkt hat sich als sehr stabil erwiesen. Nach länger dauerner Höchstbelastung und schnell erfolgender Entlastung ist zunächst ein



Ausschlagsrückstand von etwa 0,5% des vorherigen Werts vorhanden, der in einigen Sekunden auf einen nicht mehr nachweisbaren Rest abklingt.

Eine besondere Untersuchung des dynamischen Verhaltens erübrigt sich, da die Stahlplatte mit den an ihrer Mitte befestigten Massen der Teile 9 bis 14 eine Eigenfrequenz von etwa 1000 Hz hat.

#### *Zusammenfassung*

Es wird ein Dynamometer mit elektrischer Übertragung der Meßwerte beschrieben, das dazu bestimmt ist, bei Versuchen über die menschliche Muskeldynamik in den Verlauf einer beweglichen Zugvorrichtung, z. B. eines Drahtes oder Seils, eingesetzt zu werden, um die Zugkraft fortlaufend zu registrieren. Die Direktionskraft wird durch eine Stahlplatte geliefert, bei deren Durchbiegung ein ferromagnetischer Kern in einem Differentialtransformator verschoben wird. Die Durchbiegung der Plattenmitte beträgt 0,1 mm für 10 kg Kraft. Das Gerät wiegt etwa 20 Gramm und wird durch angehängte Gewichte statisch geeicht; es hat eine lineare Beziehung zwischen Kraft und Registrier-ausschlag und ist nullpunktstabil. Die Eigenfrequenz des schwingungsfähigen Teils ist etwa 1000 Hz.

#### *Summary*

A dynamometer with electrical transmission has been described; the dynamometer to be used in experiments concerned with the dynamics of human muscles is constructed in such a way that it can be installed in a movable tension device, e. g. wire or rope, in order to register continuously the tensile force. The direction force is supplied by a steel plate which when bent causes a shift of a ferromagnetic core located in a differential transformer. The bending of the center of the plate amounts 0,1 mm per 10 kg force. The dynamometer has a weight of about 20 grams and is calibrated statically by appending weights; it is stable at the zero-point; a linear relation exists between force and amplitude of the recording mechanism. The natural frequency of the part apt to vibrate amounts about 1000 c. p. s.

#### *Résumé*

On décrit un dynamomètre avec transmission électrique qui est destiné à enregistrer la force de traction lors d'expériences sur la dynamique musculaire de l'homme, avec dispositif de tirage mobile, par exemple un fil de fer ou une corde. La force de direction est livrée par une plaque d'acier qui repousse en se courbant un noyau ferromagnétique dans un transformateur différentiel. La courbure du milieu de la plaque s'élève à 0,1 mm pour une force de 10 kg. L'appareil pèse environ 20 gr et est étalonné statiquement par des poids suspendus; il a une relation linéaire entre la force et l'impulsion d'enregistrement et est stable au zéro. La fréquence propre de la partie oscillatoire est d'environ 1000 c. p. s.

#### **Schrifttum**

Gauer, O. H., u. E. Gienapp, *Science* **112** (1950): 404 — Hensel, H., *Zschr. Biol.* **104** (1951): 235 — Hütte, *Des Ingenieurs Taschenbuch*. I. Bd. Berlin 1936 — Wetterer, E., *Zschr. Biol.* **101** (1943): 332 — ders. u. H. Pieper, *Zschr. Biol.* **105** (1952): 49.

*Aus dem Physiologischen Institut der Universität München  
(Direktor: Prof. Dr. R. Wagner)*

## **Zwei einfache elektrophysiologische Versuche für Lehrzwecke**

*Von Hans Winterstein*

Mit 2 Abbildungen

Eingegangen am 7. November 1959

Im folgenden möchte ich zwei einfache elektrophysiologische Versuche beschreiben, die mir durch mehrere Jahrzehnte zur Demonstration in der Vorlesung gedient haben, und die im physiologischen Praktikum leicht von den Studierenden selbst angestellt werden können.

Der erste (Abb. 1) dient zur Veranschaulichung des Unterschiedes zwischen physiologischer und physikalischer Leitung, die angesichts des üblichen Vergleiches des Nerven mit einem Leitungsdraht von Anfängern leicht miteinander verwechselt werden. Der N. Ischiadicus eines Nerv-Muskel-Präparates wird an seinem zentralen Ende mit einzelnen Induktionsschlägen oder Kondensatorentladungen gereizt (b) und die Wirksamkeit der Reizung durch die Zuckung des Präparates erwiesen. Dann wird um den Nerven ungefähr in der Mitte seiner Länge mit einem Faden eine Ligatur gelegt und zugezogen. Die vorherige Reizung (b) verliert dadurch ihre Wirksamkeit, die physiologische Leitung ist unterbrochen.

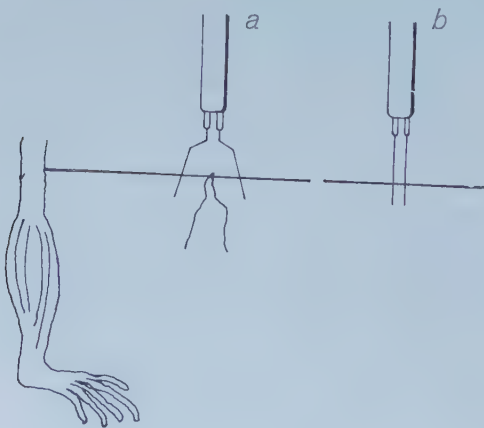


Abb. 1. Beschreibung im Text.



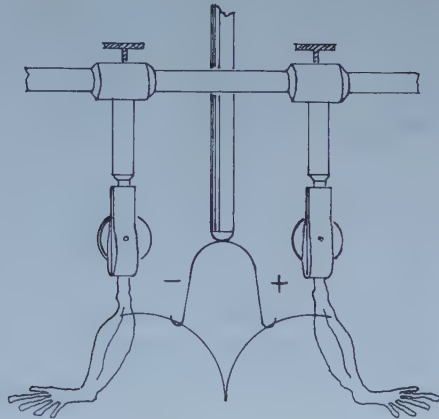


Abb. 2. Beschreibung im Text.

Dann werden die beiden Drähte der gleichen Elektrode auseinander gezogen, so daß der eine zentral, der andere peripher von der Ligatur zu liegen kommt. Die Reizung ist jetzt wieder wirksam, denn die physikalische Stromleitung erfolgt auch durch die unterbundene Stelle (a). Verwendet man zur Reizung einen konstanten Strom mittlerer Stärke, so kann, wie dies schon *Fuchs* in seinem Praktikum beschrieben hat, die gleiche Versuchsanordnung (a) auch zur Demonstration der polaren Erregung dienen, da je nach der absteigenden oder aufsteigenden Richtung des Stromes eine Zuckung nur bei der Schließung bzw. Öffnung des Stromes eintreten wird. Viel anschaulicher und leichter verständlich ist für diesen Zweck die folgende Versuchsanordnung (Abb. 2).

Zwei Nerv-Muskel-Präparate werden so über die Elektroden eines galvanischen Stromleiters gelegt, daß der Nerv des einen auf die Anode, der des anderen auf die Kathode zu liegen kommt, und die zentralen Enden der beiden Nerven sich berühren und so den Stromkreis schließen. Wird eine mittlere Stromstärke gewählt, bei der sowohl Schließung wie Öffnung wirksam sind, so beobachtet man, daß bei der Schließung nur das mit der Kathode, bei der Öffnung nur das mit der Anode verbundene Präparat zuckt.

#### *Zusammenfassung*

Beschreibung zweier einfacher Unterrichtsversuche zur Demonstration des polaren Ursprungs der Erregung und des Unterschieds zwischen physikalischer und physiologischer Leitung.

#### *Summary*

Description of two simple class-experiments to demonstrate the polar origin of excitation and the difference between physical and physiological conduction.

#### *Résumé*

Description de deux simple expériences pour démontrer l'origine polaire de l'excitation et la différence entre la conduction physique et physiologique.

*Aus dem Physiologischen Institut der Universität Graz  
(Vorstand: Prof. Dr. R. Rigler)*

## **Untersuchungen über die Abhängigkeit der Latenzzeit des glatten Muskels von der extracellulären Kaliumkonzentration\***

*Von H. G. Klingenberg*

Mit 2 Abbildungen

Eingegangen am 17. November 1959

Befindet sich ein überlebender, glatter Muskel in einem Bad und wird die Kaliumkonzentration der ihn umspülenden Flüssigkeit erhöht, so löst diese Veränderung Kontraktionen des Muskels aus. Diese folgen jedoch der Kaliumkonzentrationserhöhung nicht unmittelbar; vielmehr verstreicht vom Augenblick der Änderung der ionalen Zusammensetzung der Badflüssigkeit bis zum Beginn der Muskelkontraktionen eine verschieden lange Zeit. Diese Latenzzeit scheint vom Ausmaß der Veränderung des den Muskel umgebenden Milieus abhängig zu sein. Im folgenden wird untersucht, ob und in welcher Weise eine derartige Abhängigkeit besteht.

### *Methode*

Die Versuche wurden an den Uteri älterer, multiparer Meerschweinchen ausgeführt. Die Organe älterer Tiere bieten für die beabsichtigten Untersuchungen den Vorteil, weniger zu Spontankontraktionen zu neigen. Die Organe befanden sich in einem Bad von 37° C, durch welches Sauerstoff geleitet wurde. Zur Wahrung eines konstanten pH von 7,3 wurde der Sauerstoff, ehe er in die Badflüssigkeit gelangte, durch eine Aufschlämmung von Magnesiumcarbonat in Phosphatpuffer<sup>15</sup> geführt.

Die bei den Versuchen verwendeten Lösungen hatten folgende Zusammensetzung:

	g/Liter							mval	
	NaCl	KCl	CaCl <sub>2</sub>	MgCl <sub>2</sub>	NaHCO <sub>3</sub>	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	Glukose	Na	K
Lösung I (Tyrode)	8,0	0,2	0,2	0,1	1,0	0,05	1,0	149,32	2,68
Lösung II	—	10,4	0,2	0,1	1,0	0,05	1,0	12,3	139,7

\* Herrn Prof. Dr. F. Spath zum 60. Geburtstag gewidmet.



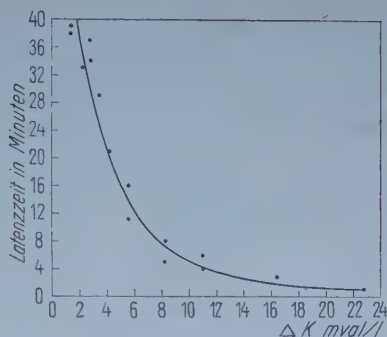


Abb. 1. Abhängigkeit der Latenzzeit von der Steigerung der Kaliumkonzentration ( $\Delta K$ ) in der Badflüssigkeit. Der Nullpunkt der Abszisse entspricht dem Kaliumgehalt der Tyrode-Lösung (2,68 mval/Liter).

Beide Lösungen unterscheiden sich nur durch ihren Natrium- und Kaliumgehalt; alle anderen Bestandteile sind in der gleichen Konzentration enthalten. Durch Mischen dieser beiden Lösungen ist eine Veränderung des Natrium- und Kaliumgehaltes in weiten Grenzen möglich, ohne die Konzentration der übrigen Lösungsbestandteile zu verändern. Der Kalium- bzw. Natriumgehalt in mval/Liter der jeweiligen Lösung ist aus dem Mischungsverhältnis, ausgedrückt in vol% der Lösung II (x) einfach zu berechnen:

$$[K] = 2,68 + 1,37 x$$

$$[Na] = 152 - [K]$$

Außer diesen beiden Lösungen wurden noch solche verwendet, die pro Liter  $5 \cdot 10^{-4}$  Mol 2,4-Dinitrophenol (DNP) zusätzlich enthielten.

Die Füllung des Badgefäßes betrug 35 ml, war also wesentlich größer als das intra- und extracelluläre Flüssigkeitsvolumen des Uterusmuskels. Die Uteri waren in allen Versuchen mit 2 g belastet.

Vor Beginn des eigentlichen Versuches wurden die Uteri eine halbe Stunde bei  $37^\circ \text{C}$  in der Lösung I, die mit der Tyrodelösung identisch ist, belassen. Nach dieser Vorperiode wurde das Bad gegen eine Mischung von Lösung I und II oder Lösungen, welche zusätzlich noch DNP enthielten, gewechselt.

### Ergebnisse

Die Uteri, die bei  $37^\circ \text{C}$  während 30 Minuten in Tyrodelösung (Lsg. I), deren Kaliumkonzentration 2,68 mval beträgt, gehalten wurden, zeigten keine Spontankontraktionen. Ein Wechsel der Lösung I gegen eine kaliumreichere, hergestellt durch Mischen von Lösung I und II, löste nach einiger Zeit Kontraktionen aus. In Übereinstimmung mit früheren Versuchen wurde beobachtet, daß bei geringer Steigerung der Kaliumkonzentration nur ein Bruchteil der bei der gegebenen Belastung erreichbaren Verkürzung erzielt wurde. Nur in Badflüssigkeiten, welche mehr als 2 vol% Lösung II enthielten ( $[K] = 2,74$  mval) erfolgten maximale Kontraktionen. Allerdings war erst die 2. oder 3. Kontraktion maximal, während die 1. stets etwas kleiner ausfiel. Mit wachsender Kaliumkonzentration wird auch der zeitliche Abstand zwischen den aufeinanderfolgenden Kontraktionen geringer.

Die Latenzzeit, d. h. das Zeitintervall vom Zufießen der kaliumreicheren Lösung bis zum Auftreten der ersten Kontraktion, war dem Volumsanteil der Lösung II bzw. dem Zuwachs der Kaliumkonzentration umgekehrt proportional. Abb. 1 veranschaulicht die gefundene Beziehung. Eine ähn-

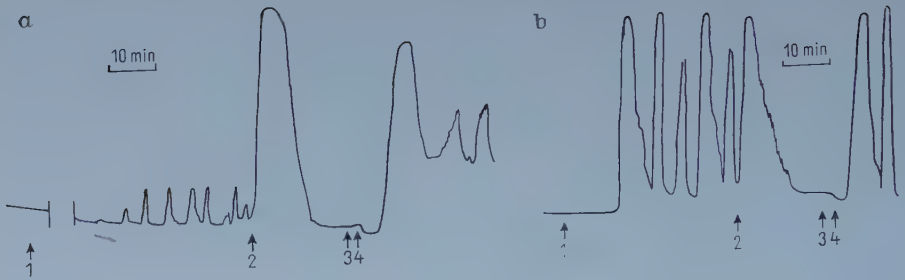


Abb. 2. Wirkung erhöhter Kaliumkonzentrationen und von 2,4-Dinitrophenol auf Meerschweinchenuteri nach einer halbstündigen Vorperiode in Tyrode-Lösung. 1: Zufluß der kaliumreicheren Lösung; 2: Dieselbe Lösung + DNP  $5 \cdot 10^{-4}$  mol/Liter; 3: Histamin  $20 \mu\text{g}/35 \text{ ml}$  Badvolumen; 4: wie 1 a) Kaliumkonzentration  $4,05$  ( $\Delta K = 1,37$ ) mval/Liter; Latenzzeit: 38 Minuten. Zwischen den beiden Marken am Beginn der Kurve wurde die Schreibung während 30 Minuten unterbrochen. b) Kaliumkonzentration  $8,16$  ( $\Delta K = 5,48$ ) mval/Liter; Latenzzeit: 11 Minuten.

liche Kurve fanden bereits *Lipschitz* und *Hsing*, als sie die Beziehung zwischen der Latenz und der Oxytocinkonzentration am Meerschweinchenuterus untersuchten.

In anderen Versuchen wurde nach der halbstündigen Vorperiode in Tyrodelösung diese durch eine andere Tyrodelösung ersetzt, welche  $5 \cdot 10^{-4}$  M/Liter DNP enthielt. Unmittelbar darauf kommt es häufig, jedoch keineswegs immer zu einer maximalen Kontraktion des Uterus. Nicht selten treten nur geringe, frequente Kontraktionen auf, die auch während des Abfalles nach einer maximalen Kontraktion stets zu beobachten sind. Nach 20 min andauernder Einwirkung des DNP waren keine Bewegungen der Uteri mehr festzustellen. Auch durch Histamin ( $20 \mu\text{g}/35 \text{ ml}$  Badvolumen) konnte in den meisten Fällen keine, in wenigen eine minimale Kontraktion hervorgerufen werden. Wurde nunmehr die DNP-haltige Lösung gegen Lösungsgemische aus I + II gewechselt, so traten nach entsprechender Latenz Kontraktionen auf. Ein Unterschied der Abhängigkeit der Dauer der Latenz von der Vermehrung der Kaliumkonzentration gegenüber nicht mit DNP vorbehandelten Uteri war nicht festzustellen. DNP bewirkt auch an einem durch Kaliumvermehrung zur Tätigkeit angeregten Uterus ein Aufhören der Bewegungen. Bei diesen Versuchen wurde die Badflüssigkeit durch eine andere gleichen Kaliumgehaltes ersetzt, die zusätzlich DNP enthielt. Dem Wechsel folgte stets eine maximale Kontraktion, auch dann, wenn die vorangegangenen Kontraktionen klein waren, wie es bei nur geringer Kaliumvermehrung der Fall war. Stets schloß sich der maximalen Kontraktion eine weitgehende Erschlaffung an. Wurde nach 20 min die Reaktion auf Histamin geprüft, so war diese unbedeutend, meistens negativ. Darauf wurde die Badflüssigkeit wieder durch eine DNP-freie gleicher ionaler Zusammensetzung ersetzt. Kurz nach dem Flüssigkeitswechsel kam es stets zu einer noch weiteren, oft nur geringen Erschlaffung. Nach einiger Zeit setzen die Kontraktionen wieder ein. Dieses Intervall war allerdings wesentlich kürzer und betrug im untersuchten Konzentrationsbereich 1 bis 8 Mi-



nuten. Eine Abhängigkeit dieser Zeit von der Kaliumkonzentration war nicht sicher feststellbar. Bei niedrigen Kaliumkonzentrationen, welche vor der DNP-Wirkung Kontraktionen geringer Höhe ausgelöst hatten, waren die Kontraktionshöhen nach der DNP-Wirkung beträchtlich größer. Die Abb. 2 a und b zeigen die hier beschriebenen Befunde.

Durch weitere Experimente wurde versucht, die nach DNP eingetretene Motilitätshemmung durch ATP zu beeinflussen. Die Versuche verliefen negativ, auch in Gegenwart höherer Kaliumkonzentrationen ( $[K]$  bis 12,96 mval). Die Versuche wurden über einen Zeitraum bis zu 90 Minuten ausgedehnt.

An einem nicht unter DNP-Wirkung stehenden, in Tyrodelösung suspendierten Organ verursacht ATP in den hier angewandten Konzentrationen von  $10^{-4}$  bis  $6 \cdot 10^{-3}$  Mol/Liter kurzdauernde Kontraktionen. In keinem Fall wurde durch ATP eine kontinuierliche Tätigkeit ausgelöst.

### Diskussion

Für die Diskussion der gefundenen Ergebnisse wird von den ionalen Veränderungen der den Uterus umspülenden Lösungen nur die Zunahme der Kaliumkonzentration ( $[K]$ ) in Betracht gezogen und die stets gleichgroße Abnahme der Natriumkonzentration unberücksichtigt gelassen. Dies scheint erlaubt, da in den Versuchslösungen die Kaliumkonzentration von 4,05 bis 24,68 mval variiert wurde und somit im Bezug auf den Ausgangswert (Tyrodelsg. 2,68 mval K) die größte Veränderung aufwies. Die dazugehörigen Natriumkonzentrationen bewegten sich zwischen 147,95 und 127,32 mval, d. h. zwischen 99—86 % des Ausgangswertes (Tyrodelsg. 149,32 mval Na). Veränderungen der Natriumkonzentration in dem angegebenen Bereich beeinflussen weder die Muskellänge (Fleckenstein und Hertel) noch das Membranpotential (Holman<sup>10</sup>).

Das Fehlen von Spontankontraktionen der in Tyrodelösung suspendierten Uteri ist, wie eingangs erwähnt, z. T. dadurch bedingt, daß die Organe älterer Tiere verwendet wurden. Doch dürfte auch die im Vergleich zu anderen gebräuchlichen Lösungen wie z. B. Locke- oder Krebs-Henseleit-Lösung geringere Kaliumkonzentration der Tyrodelösung hierbei eine Rolle spielen. Steigerungen der Kaliumkonzentration auf einen der genannten Lösungen entsprechenden Wert führten nach einer Latenz von fast 40 Minuten zum Auftreten von Kontraktionen, die man als „Spontankontraktionen“ gedeutet hätte, falls die Organe a priori in einer Lösung dieser Kaliumkonzentration suspendiert worden wäre.

Die beobachtete Latenz nach Erhöhung der Kaliumkonzentration bis zum Auftreten der ersten Kontraktion ist als die Zeit aufzufassen, welche verstreicht, bis sich der Muskel, der sich zuvor mit der Tyrodelösung im (dynamischen) Gleichgewicht befand, auf ein dem Grad der Erhöhung des Kaliumgehaltes entsprechendes, neues Gleichgewicht einstellt.

Die Tatsache, daß die Latenz um so kürzer ist, je höher die Kaliumkonzentration ist, läßt an die Beteiligung von Diffusionsvorgängen denken.

Die Diffusion würde dabei aus der Badflüssigkeit zunächst in den interstitiellen Raum und von da in die Muskelfaser erfolgen. Mit einer Vermehrung des Faserkaliumgehaltes ist in diesen Experimenten zu rechnen, da in allen verwendeten Lösungen die Konzentration der Chlorionen konstant war. Nach *Boyle* und *Conway* sowie *Küsel* und *Netter* und *Mond* besteht eine lineare Abhängigkeit der Kaliumaufnahme in die Faser von der äußeren Kaliumkonzentration bei konstantem (physiologischem) Chlorgehalt der Lösung.

Nach den Untersuchungen von *Fleckenstein* und *Hertel* muß besonders auch die Möglichkeit berücksichtigt werden, daß in der Latenzzeit die Einstellungszeit eines Adsorptionsgleichgewichtes an der Membran enthalten ist. Die Autoren machen die begründete Annahme, daß die Kaliumionen nicht durch ihre bloße Anwesenheit im interstitiellen Raum depolarisierend wirken, sondern dadurch, daß es zu einer adsorptiven Verdrängung der Natriumionen durch Kaliumionen an der Membranaußenfläche kommt.

Somit könnte man die Latenz als den Zeitraum auffassen, in welchem das Ruhepotential an der Membran infolge der Erhöhung der Kaliumkonzentration soweit gesenkt worden ist, daß eine Erregung mit anschließender Kontraktion ausgelöst wurde. Allerdings ist auf Grund neuerer Befunde von *Holman*<sup>11</sup> die Einschränkung zu machen, daß eine lineare Beziehung zwischen der Höhe des Membranpotentials und dem Log der extracellulären Kaliumkonzentration erst bei wesentlich höheren Konzentrationen besteht, als sie in diesen Versuchen angewandt wurden. In dem hier untersuchten Konzentrationsbereich verläuft die Kurve abgeflacht.

Die ionale Situation in der unmittelbaren Membranumgebung wird wesentlich durch die Funktion der Natrium- und Kaliumpumpe mitbestimmt. Die Latenz könnte daher auch davon abhängen, mit welcher Geschwindigkeit sich diese aktiven Transportmechanismen der jeweiligen extracellulären Kaliumkonzentration anpassen.

Einen orientierenden Hinweis, in welchem Ausmaß diese aktiven Vorgänge an der Membran die Dauer der Latenz bestimmen, geben die Versuche, in denen die nach Eintritt der Kaliumwirkung ausgelösten Kontraktionen durch DNP gehemmt und danach neuerdings hervorgerufen wurden. In diesen Versuchen befand sich der Muskel vor dem DNP-Zusatz bereits im Gleichgewicht mit der ihn umspülenden kaliumreicheren Lösung. Dieses Gleichgewicht wird, soweit seine Einstellung durch passive Prozesse bestimmt ist, durch die DNP-Wirkung nicht geändert, wohl aber die Komponenten, die aktiv an dem Gleichgewicht beteiligt sind, womit es aufgehoben wird.

Aus dem Befund, daß nach Aufhören der DNP-Wirkung eine verschieden lange Zeit, welche zum Unterschied von der Latenzzeit Restitutionszeit genannt sei, vergeht, bis die Kontraktionen neuerlich beginnen, ist zu entnehmen, daß diese Restitutionszeit auf Prozesse zurückzuführen ist, welche DNP-empfindlich sind.

Bekanntlich erzeugt DNP durch Blockade der oxydativen Phosphorylierungen einen Mangel an energiereichem Phosphat, welches sowohl zum Betrieb der Natrium- und Kaliumpumpe wie auch zur Kontraktion des Muskels erforderlich ist. *Born* und *Bülbring* konnten den Nachweis erbringen, daß ein glatter Muskel als Folge der DNP-Wirkung einen Verlust an ATP erleidet und nicht imstande ist, Spannung zu entwickeln. Zum Unterschied von dem von *Fleckenstein* untersuchten *M. rectus abdominis* des Frosches vermag ein glatter Muskel im Verlauf der DNP-Wirkung weitestgehend, oft allerdings nicht ganz vollständig, zu erschlaffen. Die unvollständige Erschlaffung läßt sich zwanglos auf einen Mangel an ATP zurückführen. Es genügt, die DNP-haltige Lösung gegen eine DNP-freie zu ersetzen, um alsbald die Erschlaffung vollständig werden zu lassen. Es war hiebei belanglos, bei welcher Kaliumkonzentration der Versuch durchgeführt worden war.

*Bülbring* und *Lüllmann* haben gezeigt, daß DNP eine Entkoppelung der Membranvorgänge vom Kontraktionsprozeß bewirkt. Durch die Verarmung an energiereichem Phosphat wird das Kontraktionsgeschehen früher betroffen als die Membranprozesse. Umgekehrt setzen nach Aufhören der DNP-Wirkung diese früher wieder ein als die Kontraktionen. Der Energiebedarf der Natrium- und Kaliumpumpe kann offenbar durch geringere Konzentrationen an energiereichen Phosphaten gedeckt werden, als für die Kontraktion erforderlich sind. Die in den hier mitgeteilten Versuchen gemessene Restitutionszeit drückt demnach in erster Linie den Zeitraum aus, welcher notwendig war, um die ATP-Konzentration auf den für eine Kontraktion erforderlichen Wert anwachsen zu lassen, während die Wiederherstellung der aktiven Kationenbewegungen bereits vor Ende der Restitutionszeit erfolgt ist.

Das negative Resultat bei dem Versuch, den durch DNP eingetretenen ATP-Mangel durch Zusatz dieser Substanz zum DNP-haltigen Bad zu kompensieren, steht mit der Erfahrung in Übereinstimmung, daß ATP nicht imstande ist, die Zellmembran zu passieren. Diesem negativen Befund widerspricht auch nicht die Tatsache, daß ATP an einem in Tyrodelösung suspendierten Uterus eine Kontraktion ausgelöst, was seinerzeit schon von *Deuticke* beobachtet wurde. Der Typ dieser Kontraktion erscheint in keiner Weise für ATP spezifisch, da es sich stets nur um eine einzige Kontraktion handelt, wie man sie auch etwa nach Histamin oder Acetylcholin erhält.

Die Dauer der beobachteten Latenzzeiten läßt es möglich erscheinen, daß außer den Prozessen an der Muskelzellmembran auch solche mitbeteiligt sein können, die sich tiefer, im Inneren der Zelle, abspielen. Nach Befunden von *Harris* und *Steinbach*, von *Hashish* sowie von *Bozler* verläuft der über längere Zeit verfolgte Austausch von  $^{42}\text{K}$  mit verschiedenen Geschwindigkeiten, was auf das Vorhandensein mindestens zweier Kaliumfraktionen im Muskel schließen läßt. *Harris* und *Steinbach* vermuten, daß das Bindegewebe die schweraustauschbare Fraktion enthält, während nach *Bozler* und Mitarb. sowohl die leicht- wie die schwer-



austauschbare Fraktion aus der Muskelzelle stammen. Danach wäre mit Konzentrationsunterschieden des Kaliums innerhalb der Zelle zu rechnen, welche durch Veränderungen der extracellulären Kaliumkonzentration beeinflußt werden könnten. Es liegen jedoch zu wenig Kenntnisse über die intracellulären Prozesse und ihre Lokalisation bei der Muskelkontraktion vor, um bezüglich der Latenzzeit mehr als diesen Hinweis geben zu können.

#### Zusammenfassung

Die Latenzzeit des glatten Muskels ist der extracellulären Kaliumkonzentration umgekehrt proportional. Vorbehandlung des Muskels mit 2,4-Dinitrophenol beeinflußt die Dauer der Latenzzeit nicht. Die durch Kalium ausgelösten Kontraktionen werden durch 2,4-Dinitrophenol reversibel gehemmt. Der Zeitraum bis zur Wiederkehr der Kontraktionen nach 2,4-Dinitrophenol ist kürzer als die Latenzzeit und von der extracellulären Kaliumkonzentration unabhängig. Dieses Intervall wird als Restitutionszeit bezeichnet.

#### Summary

The duration of the latent period of the smooth muscle was inversely proportional to the extracellular concentration of potassium. Pretreatment of the muscle with 2,4-dinitrophenol did not affect the duration of the latent period. The contractions released by potassium were inhibited reversibly by 2,4-dinitrophenol. The interval existing until the recurrence of contractions after application of 2,4-dinitrophenol is shorter than the latent period and independent upon the extracellular concentration of potassium. This interval has been named "time of restitution".

#### Résumé

La période de latence du muscle lisse est inversement proportionnelle à la concentration extracellulaire en potassium. Un traitement préparatoire du muscle avec dinitrophénol 2,4, n'influence pas la durée de cette période. Les contractions provoquées par le potassium sont gênées d'une façon réversible par le dinitrophénol 2,4. L'espace de temps jusqu'au retour des contractions après dinitrophénol 2,4 est plus court que la période de latence et ne dépend pas de la concentration extracellulaire en potassium. Cet intervalle est désigné sous le nom de temps de restitution.

#### Schrifttum

- 1 Born, G. V. R. a. E. Büllbring, J. Physiol. **127** (1955): 626 — 2 Boyle, P. J. a. E. J. Conway, J. Physiol. **100** (1941): 1 — 3 Bozler, E., M. E. Calvin a. D. W. Watson, Amer. J. Physiol. **195** (1958): 38 — 4 Büllbring, E. a. H. Lüllmann, J. Physiol. **136** (1957): 310 — 5 Deuticke, H. J., Pflügers Arch. **230** (1932): 537 — 6 Fleckenstein, A. u. H. Hertel, Pflügers Arch. **250** (1948): 577 — 7 Fleckenstein, A., Der Kalium-Natrium-Austausch als Energieprinzip in Muskel und Nerv. Berlin, Göttingen, Heidelberg 1955, S. 95 — 8 Harris, E. J. a. H. B. Steinbach, J. Physiol. **131** (1956): 20 P — 9 Hashish, S. E. E., Acta physiol. Scand. **43** (1958): 189 — 10 Holman, M. E., J. Physiol. **136** (1957): 569 — 11 dies., ebda. **141** (1958): 464 — 12 Küsel, H. u. H. Netter, Biochem. Zschr. **323** (1952): 39 — 13 Lipschitz u. W. Hsing, Pflügers Arch. **229** (1932): 672 — 14 Mond, R., Pflügers Arch. **261** (1955): 243 — 15 Thomas, J. E., Amer. J. Physiol. **97** (1931): 567.

*Aus dem Physiologischen Institut der Universität Rostock  
(Direktor: Prof. Dr. A. Beckmann)*

## **Der Einfluß von Noradrenalin und Acetylcholin auf das Druckvolumendiagramm und die Elastizität isolierter Rinder- und Schweineaorten**

*Von H. P. Millahn und D. Jaster*

Mit 4 Abbildungen

Eingegangen am 17. November 1959

Eine Beeinflussung des Kreislaufes an gesunden Menschen mit Hilfe des Aschnerschen Bulbusdruckversuches hatte ergeben, daß negativ inotrope Wirkungen am Herzen mit einer gleichzeitigen Änderung des Elastizitätskoeffizienten ( $E'$ ) im Sinne einer Steigerung verbunden sind (Beckmann, Jaster und Millahn). In diesem Zusammenhang wurde die Frage aufgeworfen, ob die beobachteten Veränderungen auf sympathische oder parasympathische Einflüsse zurückgeführt werden können. In der früheren Arbeit war die Ansicht vertreten worden, daß ein Anstieg des  $E'$  durch den sympathischen Anteil des vegetativen Nervensystems, eine Senkung dagegen durch den parasympathischen Anteil hervorgerufen wird. Falls diese Auffassung richtig ist, muß sich mit Hilfe der Anwendung von Überträgerstoffen des vegetativen Nervensystems der gleiche Effekt an isolierten Aorten nachweisen lassen. Da bisher derartige Versuche nur mit Adrenalin oder anderen Sympaticomimetica durchgeführt wurden, an den sympathischen Nervenendigungen aber vorwiegend Noradrenalin frei wird, andererseits Befunde über Acetylcholinwirkungen auf die elastischen Eigenschaften des Windkessels nicht vorliegen, schien es gerechtfertigt, derartige Untersuchungen mit Noradrenalin und Acetylcholin vorzunehmen.

### *Methodik*

Als Untersuchungsmaterial dienten 12 Rinder- und 10 Schweineaorten. Wir verwandten 10—15 cm lange Segmente der Aorta thoracica kurz unterhalb des Arcus aortae. Die Aorten wurden unmittelbar nach Schlachtung der Tiere entnommen und in Fleischscher Lösung bei Außentemperatur auf schnellstem Wege ins Institut gebracht\*. Die Versuche begannen zwischen einer und sechs Stun-

---

\* Für die freundliche Unterstützung unserer Arbeit danken wir dem Direktor des VEB Schlachthof Rostock, Herrn Dr. Krüger, sowie seinem Mitarbeiter, Herrn Dr. Brockmann.

den nach Schlachtung der Tiere. Bis zum Versuchsbeginn wurden die Aorten in *Fleischscher* Lösung bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Die Lösung wurde dabei fortwährend mit Sauerstoff durchperlt. Vor Versuchsbeginn wurden die Aortensegmente langsam auf Körpertemperatur erwärmt. Die Untersuchungen wurden bei Temperaturen zwischen 32 und 38° C vorgenommen, wobei während eines Versuches die Temperatur konstant gehalten wurde. Während des Versuches befand sich die Aorta in *Fleischscher* Lösung, die mit Sauerstoff durchperlt wurde.

Unsere Versuchsanordnung bestand aus einer Wanne, in die an den Stirnseiten durchbohrte Gummistopfen eingelassen waren. Durch die Bohrungen wurde auf jeder Seite ein Glasrohr geführt. Auf das eine Glasrohr setzten wir außen eine geeichte Recordspritze auf; das andere stand mit einem Manometer in Verbindung. Als Manometer diente eine Steigröhre, geeicht in cm Wassersäule. Innen verbanden wir die Glasröhren mit Saugglocken nach *Bier* zum Aufbinden der Aorta. Die Abdichtung der aus der Aorta abgehenden Gefäße erfolgte durch Kondome, eine Methode, die bereits *Hwiliwitzkaja* anwandte. Die größeren Gefäßabgänge wurden unterbunden bzw. umstochen, um ein Hervorquellen des Kondoms zu vermeiden. Das Aufbinden zunächst des Kondoms und anschließend der Aorta auf die Saugglocken geschah unter *Fleischscher* Lösung, so daß sich keine Luft zwischen Aorta und Kondom bzw. im Kondom befinden konnte. Die Aorta war stets so aufgebunden, daß sie weder die Wände noch den Boden der Wanne erreichen konnte. Außerdem war durch das Aufbinden der Aorta in Höhe des Nullpunktes der Steigröhre gewährleistet, daß keine Vorspannung der Aortenwand bei Beginn des Versuches vorhanden war.

Der Versuchsablauf war folgender: Die Aorta wurde fortlaufend mit einem konstanten Volumen gedehnt und dabei der Druckanstieg registriert. Die Dehnungsversuche wurden in einem Druckbereich von 0 bis 270 cm Wassersäule bzw. 0 bis 200 mm Hg durchgeführt. Zur Aufstellung des Druckvolumendiagramms mußten wir das zugeführte konstante Volumen um das in der Steigröhre verlorengegangene Volumen reduzieren. Pro cm Wassersäule Druckanstieg betrug dieser Volumverlust 0,08 ccm. Die Dehnungsversuche wiederholten wir so oft, bis sich zwei weitgehend übereinstimmende Druckvolumendiagramme ergaben.

Sodann setzten wir bei dem Druck 0 vier bis sechs Quaddeln in der Aortenwand mit je  $\frac{1}{4}$  ccm Noradrenalinlösung  $1 : 10^4$  bis  $1 : 10^5$  bzw. Acetylcholinlösung  $1 : 10^2$  bis  $1 : 10^3$ . In Vorversuchen hatten wir uns davon überzeugt, daß Quaddelung mit *Fleischscher* Lösung keinen Einfluß auf das Druckvolumendiagramm und die Elastizität der Aorta hatte. Drei, fünf und zehn min nach Injektion führten wir weitere Dehnungsversuche durch. An 6 Aortensegmenten wiederholten wir diese Versuche nach 24, 48 und 72 Std. Die Segmente bewahrten wir in *Fleischscher* Lösung, teils im Eisschrank bei +3 bis 4°, teils bei Zimmertemperatur ohne Sauerstoffzufuhr, auf.

Den Elastizitätskoeffizienten  $E'$  errechneten wir aus dem Volumzuwachs  $\Delta V$  und dem zugehörigen Druckanstieg  $\Delta p$  nach der Formel

$$E' = \frac{\Delta p}{\Delta V} \text{ (dyn/cm}^2\text{)}$$

### Ergebnisse

Die gewonnenen Druckvolumendiagramme zeigten sowohl bei Rinder- als auch bei Schweineaorten einen S-förmigen Verlauf. Der flache Anstieg der Kurve lag bei den Schweineaorten zwischen 120 und 180 mm Hg, bei Rinderaorten zwischen 95 und 170 mm Hg. Den Wendepunkt der Aortencharakteristik fanden wir bei Schweineaorten bei 130 mm Hg, bei Rinderaorten bei 100 mm Hg. Noradrenalinbeeinflussungen führten wir an 7



Abb. 1. Druckvolumdiagramm einer Rinderaorta vor — und nach — Noradrenalinbeeinflussung.

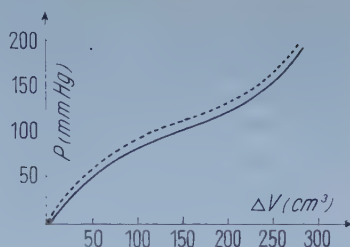


Abb. 2. Graphische Darstellung des Elastizitätskoeffizienten  $E'$  als Funktion des Volumzuwachses  $\Delta V$  vor — und nach — Noradrenalinbeeinflussung.

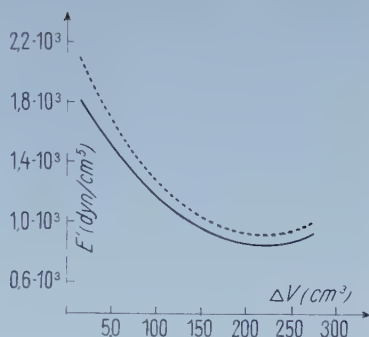


Abb. 3. Druckvolumdiagramm einer Rinderaorta vor — und nach — Acetylcholinbeeinflussung.

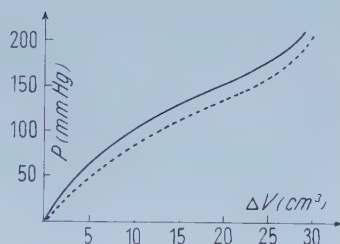
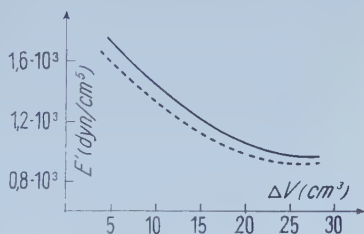


Abb. 4. Graphische Darstellung des Elastizitätskoeffizienten  $E'$  als Funktion des Volumzuwachses  $\Delta V$  vor — und nach — Acetylcholinbeeinflussung.



Rinder- und 5 Schweineaorten durch. 1—2 min nach der Applikation kam es bei Schweineaorten zu einem Druckanstieg von 0 auf durchschnittlich 8 mm Hg, bei Rinderaorten von 0 auf durchschnittlich 10 mm Hg. Dabei war die Höhe des Druckanstieges abhängig von den Abmessungen des Aortensegments.

Die Druckvolumdiagramme nach Noradrenalininjektion zeigten im Vergleich zu den unbeeinflussten Druckvolumdiagrammen einen größeren Druckanstieg bei gleichem Volumzuwachs. Dieser Effekt war im mittleren Bereich der Kurve am größten und betrug bei den Schweineaorten durchschnittlich 6, bei den Rinderaorten im Mittel 8 % des Druckanstieges

der Ausgangskurve. In unteren und oberen Druckbereichen wurde der Effekt geringer (Abb. 1).

Der Elastizitätskoeffizient  $E'$  nahm nach Noradrenalininjektion im Vergleich zur Ausgangskurve im mittleren Druckbereich bei Schweineaorten im Mittel um 10 %, bei Rinderaorten im Mittel um 15 % zu. Die Veränderungen des  $E'$  in Abhängigkeit vom Volumzuwachs zeigt die Abb. 2.

Der hier beschriebene Noradrenalineffekt war bei allen 12 Aortensegmenten unter den oben angeführten Bedingungen (32—38° C, O<sub>2</sub>-Zufuhr, *Fleischsche Lösung*) zu beobachten. Sein Maximum erreichte er 5—10 min nach Injektion. Nach Aufbewahrung im Eisschrank bei +3 bis 4° ohne O<sub>2</sub>-Zufuhr ließ er sich bis zu 48 Std. nach Schlachtung bei 2 Aorten in abgeschwächtem Maße reproduzieren. Nach Aufbewahrung bei Zimmertemperatur ohne O<sub>2</sub>-Zufuhr zeigten 2 Aortensegmente schon nach 24 Std. keine Reaktion mehr.

Die Beeinflussung mit Acetylcholin nahmen wir an 6 Schweine- und 4 Rinderaorten vor. Ein primärer Druckanstieg bzw. -abfall war nach der Injektion nicht zu beobachten. Die Druckvolumdiagramme wurden durch Acetylcholin dahingehend beeinflusst, daß bei gleichem Volumzuwachs ein geringerer Druckanstieg erfolgte. Dieser Effekt war im mittleren Druckbereich am größten und betrug bei Rinderaorten im Mittel 9, bei Schweineaorten durchschnittlich 7 % des Druckanstieges der Ausgangskurve (Abb. 3).

Die  $E'$ -Werte zeigten nach Acetylcholinbeeinflussung im mittleren Druckbereich bei Schweineaorten eine Senkung um durchschnittlich 10, bei Rinderaorten im Mittel um 11 %. Dieser Effekt erreichte sein Maximum nach 5—10 min. Die  $E'$ -Veränderungen in Abhängigkeit vom Volumzuwachs vor und nach Acetylcholininjektion zeigt die Abb. 4. Bei 2 Schweineaorten trat nach Acetylcholin kein Effekt auf. 24, 48 und 72 Std. nach der Schlachtung war mit Acetylcholin sowohl nach Aufbewahrung im Eisschrank als auch bei Zimmertemperatur keine Reaktion zu erzielen.

### Besprechung der Ergebnisse

In Übereinstimmung mit vielen anderen Autoren konnten wir bei der ersten Dehnung eine irreversible Volumzunahme beobachten, die bereits von *Mac William* als Folge der Lösung der „*p-m* Kontraktion“ betrachtet wurde. Bei den folgenden Dehnungen stellten wir elastische Nachwirkungen im Sinne einer Hysteresis, die gleichfalls schon von vielen anderen Autoren beschrieben wurde, fest (Literatur bei *Kapal*).

Die Druckvolumdiagramme zeigten den bereits von *Wagner* und *Kapal* beschriebenen S-förmigen Verlauf. Der flache Anstieg der Kurve lag dabei im physiologischen Blutdruckbereich der betreffenden Tierart. Die Bedeutung dieses Verlaufs der Aortencharakteristik erblickten die beiden Autoren darin, daß die Aorten in diesem Druckbereich Druckschwankungen (Blutdruckamplitude) einen möglichst geringen Widerstand entgegenzusetzen.

Nach Beeinflussung mit Noradrenalin beobachteten wir eine Volumabnahme des Aortensegments, die ihren Ausdruck in einem primären Druckanstieg von 8 bis 10 mm Hg fand. Eine Volumabnahme wurde bereits von *Hwiliwitzkaja* nach Einlegen von Aortenstücken in adrenalinhaltige Ringerlösung, von *Remington*, *Hamilton* und *Dow* ebenfalls nach Adrenalin- sowie von *Bader* und *Kapal* nach Suprareninreizung beobachtet. In Übereinstimmung mit diesen Autoren sehen wir die Volumabnahme und den damit verbundenen Druckanstieg als Folge einer durch Noradrenalin ausgelösten Kontraktion der glatten Muskulatur an.

Die Wirkung des Noradrenalins auf die Elastizität der Aortensegmente bestand in jedem Falle in einer Erhöhung des Elastizitätskoeffizienten  $E'$ . Die hierdurch verursachte geringere Dehnbarkeit der Aorta führte zu einer Veränderung des Druckvolumdiagramms in dem Sinne, daß ein gleicher Volumzuwachs einen höheren Druckanstieg hervorrief als bei der Ausgangskurve. *Bader* und *Kapal* fanden nach Suprareninreizung eine Verschiebung des Druckvolumdiagramms in dem gleichen Sinne wie wir. Demgegenüber beobachtete *Hwiliwitzkaja* an menschlichen Leichen-aorten eine Abnahme des Elastizitätsmoduls nach Adrenalin. Dieser abweichende Befund ist wahrscheinlich auf einen zu langen Zeitraum zwischen dem Eintritt des Todes und den Untersuchungen zurückzuführen, da — wie wir nachweisen konnten — die Muskularis der Aorten schon nach verhältnismäßig kurzer Zeit funktionsuntüchtig wird.

*Wezler* und *Böger* sahen nach Adrenalininjektionen am Menschen  $E'$ -Änderungen nur in Verbindung mit Änderungen des Blutdrucks. Der Anstieg war jedoch geringer als nach der Steigerung des Blutdrucks zu erwarten war, so daß eine relative Herabsetzung des  $E'$  angenommen wurde. In den Sympatolversuchen war die Herabsetzung sehr viel stärker. *Wezler* und *Böger* stellten die These auf, daß alle Pharmaka, welche die glatte Muskulatur zur Kontraktion anregen,  $E'$ -herabsetzend wirken, Sympatol stärker als Adrenalin.

*Wetterer* und *Pieper* beobachteten dagegen in Versuchen an narkotisierten Hunden, daß Sympatol  $E'$ -erhöhend wirkt. Sie zogen daraus den Schluß, daß Sympaticomimetica zwar zu einer Kontraktion der Aortenmuskulatur führen, die Kontraktion jedoch im Gegensatz zu *Wezler* und *Böger* eine Steigerung des  $E'$  zur Folge hat. Nach unseren Ergebnissen müssen wir uns der Auffassung von *Bader* und *Kapal* sowie *Wetterer* und *Pieper* anschließen.

Acetylcholin wirkte in 8 von 10 Fällen in unseren Versuchen  $E'$ -erniedrigend. In 2 Fällen war kein Effekt zu beobachten. Die Aorta wurde also nach Acetylcholinbeeinflussung dehnbarer. Diese erhöhte Dehnbarkeit veränderte die Druckvolumdiagramme dahingehend, daß ein gleicher Volumzuwachs zu einem geringeren Druckanstieg als bei der Ausgangskurve führte. Vergleichbare Untersuchungen liegen vor von *Dow* und *Hamilton* sowie von *Wetterer* und *Pieper*. *Dow* und *Hamilton* fanden nach Vagusreizung an Hunden eine Abnahme der Pulswellengeschwindigkeit, verbunden mit einem Absinken von  $E'$ . *Wetterer* und *Pieper* sahen



nach Acetylcholininjektionen an narkotisierten Hunden ebenfalls eine  $E'$ -Erniedrigung. Unsere Untersuchungen stehen damit in Einklang mit den Ergebnissen dieser Autoren.

Die Überträgersubstanzen des vegetativen Nervensystems Noradrenalin und Acetylcholin haben demnach einen entgegengesetzten Einfluß auf den Elastizitätskoeffizienten überlebender Schweine- und Rinderaorten. Unsere Versuche nach 24, 48 und 72 Std. nach Schlachtung zeigen, daß die Reaktionen nur auszulösen sind bei funktionstüchtiger glatter Muskulatur. Daraus läßt sich schlußfolgern, daß die  $E'$ -Veränderungen bewirkt werden durch Änderungen des Kontraktionszustandes der Muskularis.

#### *Zusammenfassung*

Als Beitrag zur Klärung der Frage einer vegetativen Innervation der elastischen Arterien wurde an 12 Rinder- und 10 Schweineaorten der Einfluß von Noradrenalin und Acetylcholin auf den Elastizitätskoeffizienten untersucht. Noradrenalin rief in allen Fällen eine Erhöhung des  $E'$  hervor, während Acetylcholin in 8 von 10 Fällen eine Senkung herbeiführte.

#### *Summary*

As a contribution in order to solve the problem whether the elastic arteries possess a vegetative innervation the influence exhibited by noradrenaline and by acetylcholine on the elasticity-coefficient has been investigated by the authors employing the aorta of 12 cattle and 10 pigs. Noradrenaline evoked an increase in  $E'$  in all cases, but acetylcholine decreased  $E'$  in 8 of 10 cases.

#### *Résumé*

Pour contribuer à éclaircir la question d'une innervation végétative des artères élastiques on examine sur 12 aortes de bœuf et 10 de porc l'influence de la noradrénaline et de l'acétylcholine sur le coefficient d'élasticité. La noradrénaline a provoqué en tous les cas une augmentation de l' $E'$  tandis que l'acétylcholine a provoqué 8 fois sur 10 un abaissement de ce coefficient.

#### **Schrifttum**

- Bader, H. u. E. Kapal, Zschr. Biol. **109** (1957): 250 — Beckmann, A., D. Jaster u. H. P. Millahn, Pflügers Arch. (im Druck) — Hamilton, W. F. u. Ph. Dow, Amer. J. Physiol. **125** (1939): 65 — Hwiliwitzkaja, M. J., Virchows Arch. **261** (1926): 243 — Kapal, E., Zschr. Biol. **107** (1954): 347 — Mac William, J. A., Proc. Roy. Soc. **370** (1902): 347 — Remington, J. W., W. F. Hamilton u. Ph. Dow, Amer. J. Physiol. **144** (1945): 536 — Wagner, R. u. E. Kapal, Zschr. Biol. **104** (1951): 169 — Wetterer, E. u. H. Pieper, Zschr. Biol. **106** (1954): 23 — Wezler, K. u. H. Böger, Erg. Physiol. **41** (1939): 292

*Laboratoire d'Histologie-Embryologie de la Faculté mixte de Médecine  
et de Pharmacie de Clermont-Ferrand, France  
(Directeur: Professeur Ch. Bonhomme)*

## **Tératogénèse Expérimentale par Application d'Ultrasons sur des Oeufs de Tritons**

*Par Ch. Bonhomme, R. Pourhadi et J. P. Turchini*

Avec 12 figures

Eingegangen am 9. Dezember 1959

Dans un certain nombre de travaux précédents nous avons eu l'occasion de signaler toutes les modifications que provoquent les ultrasons sur le développement d'œufs de divers Batraciens, traités à des stades différents et suivant différentes techniques.

Nos premières expériences sur le Crapaud commun (*Bufo bufo* L.) nous avaient permis d'observer la formation d'exogastrulations discrètes et de neurulas atypiques avec gros bouchon vitellin se résorbant très mal (fig. 1). Les larves provenant d'œufs traités par des ultrasons de faible puissance, 0,2 WA au cm<sup>2</sup>, montraient quelques malformations céphaliques et un œdème abdominal incompatibles avec une longue survie (fig. 2). Par la suite nous nous sommes adressés à diverses espèces de Tritons et, en particulier, au Triton palmé (*Triturus helveticus*) et au Triton alpestre (*Triturus alpestris*) dont les pontes échelonnées permettent une plus grande répétition des opérations et dont la faible pigmentation, par rapport à celle des œufs de Crapaud ou de Grenouille, facilite les observations macroscopiques et microscopiques. On sait par ailleurs que les œufs fécondés de ces espèces commencent leur premier sillon de segmentation trois heures environ après la ponte, ce qui donne une grande marge de temps utile. Comme nous l'avons publié ici même dans cette revue, nos premiers résultats nous ont montré que, avec des puissances voisinant 0,7 WA au cm<sup>2</sup>, une fréquence de 1000 KHz, en application continue pendant des temps variant entre 5 et 15 minutes, on obtient des bouleversements de la distribution pigmentaire et cytoplasmique et des morulations aberrantes débutant simultanément par plusieurs sillons de segmentation plus ou moins confluent au pôle supérieur de l'œuf (fig. 3). Comme nous avons pu le vérifier histologiquement, cette éclosion de sillons de segmentation simultanés est due à l'existence dans l'œuf d'une

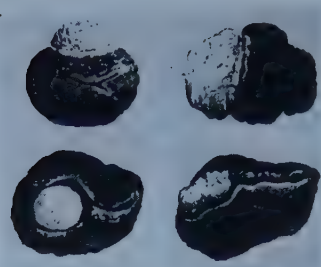


Fig. 1. Oeufs de *Bufo bufo*. En haut exogastrulas, en bas neurulas à bouchon vitellin.

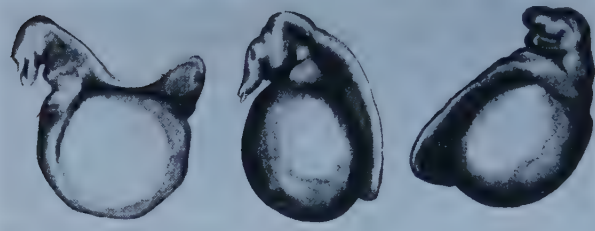


Fig. 2. Larves de *Bufo bufo* avec anomalies céphaliques et œdème abdominal.

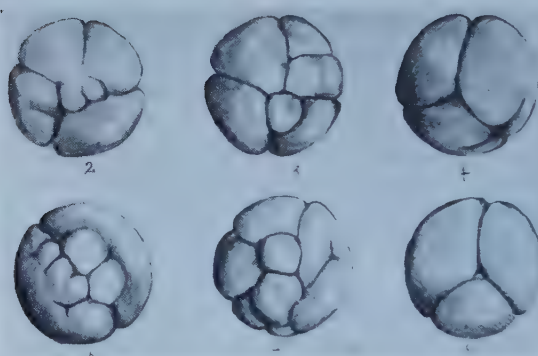


Fig. 3. Oeufs de *Triton* morulations aberrantes.

quantité anormale de noyaux résultant de mitoses multipolaires. On compte souvent jusqu'à neuf noyaux sur des coupes en série d'œufs traités, fixés avant l'apparition du premier sillon de segmentation et nous avons observé, dans les mêmes conditions, des mitoses tri-, tétra- et même pentapolaires qui justifient cette multiplicité nucléaire. En aucun cas, des œufs témoins, observés dans les mêmes conditions d'élevage, ne nous ont montré de pareilles figures.

Les troubles de la morulation n'influencent apparemment pas la suite des processus puisqu'on assiste à leur régulation et à la formation de blastulas, gastrulas et neurulas macroscopiquement normales.

Comme nous avons pu le constater de façon certaine au cours de nombreuses expériences, dans les mêmes conditions, avec les mêmes puissances en application continue et dans les mêmes temps, des œufs ayant dépassé la morulation ne réagissent absolument pas à l'application des ultrasons. Si on augmente le temps ou la puissance on atteint très vite



un seuil léthal; les œufs meurent très rapidement sans qu'on puisse déceler autre chose que la destruction des cellules qui les constituent à ce stade. Au cours de ces premières expériences, nous avons remarqué, une seule fois, la production d'une bifurcation asymétrique de la gouttière nerveuse dont l'une des branches est d'ailleurs restée rudimentaire, accolée à la gouttière principale comme une simple excroissance sans structure morphologique apparente.

Des résultats beaucoup plus appréciables ont été obtenus par application des ultrasons en impulsion. Pour cette étude nous avons examiné trois lots d'œufs, l'un traité en application continue, les deux autres par application en impulsion par procédé mécanique donnant cinquante périodes par minute. Ainsi pour des traitements de 15 minutes sous une puissance de 1,7 WA au  $\text{cm}^2$  appliqués en émission continue à des œufs avant la segmentation, nous obtenons 2 % d'anomalies, alors que, dans les mêmes conditions, mais en application en impulsion, nous avons pour les deux lots respectivement des taux de 13 % et 20 %. Les conditions défectueuses d'élevage, dans ces expérimentations, nous ont empêchés de poursuivre, dans le temps, nos observations sur le déroulement du développement.

Un élevage plus important, dans de meilleures conditions, nous a permis, plus tard, d'effectuer des expériences en application en impulsion au cours desquelles 2400 œufs de Triton, dont 70 de Triton alpestre, ont été traités à des stades divers, mais, pour la majeure partie, avant la première segmentation. Le traitement, équivalent pour tous les lots, comporte plusieurs applications en impulsion à 50 périodes-minute, totalisant 15 minutes d'action ultrasonique réelle, sous une puissance de 1,7 WA par  $\text{cm}^2$ . La fréquence utilisée est la même pour tous, soit 1 mégacycle. Les œufs, dans leur gangue, au nombre d'une douzaine par lot, sont placés dans une cupule de paraffine pleine d'eau et orientent spontanément leur pôle pigmenté en haut; la surface du projecteur, appliquée de telle façon qu'aucune bulle d'air n'empêche le passage des ondes, se trouve à 0,5 cm du pôle supérieur des œufs. Un dispositif de circulation d'eau froide permet une réfrigération telle que la température de la cupule ne dépasse pas 22° en fin de traitement.

Avant de décrire les malformations constatées il nous paraît utile de donner un aperçu succinct des pourcentages de mortalité et de monstruosité obtenus au cours de ce travail. Le taux de mortalité se situe aux environs de 50 % avec des variations peu étendues pour chaque lot. Le pourcentage total de monstruosité ayant atteint le stade larvaire avec apparition plus ou moins complète des membres arrive à 16,7 %, compte non tenu des nombreux sujets présentant quelques modifications du développement entre la blastulation et la neurulation et que la mort a atteints avant qu'une observation valable ait pu être effectuée; il semble d'ailleurs que de tels processus, précocement interrompus par des phénomènes rapides d'autolyse, nous auraient fourni un taux réel de monstruosité beaucoup plus élevé.



Fig. 4. Larve synophthalme trioculée.

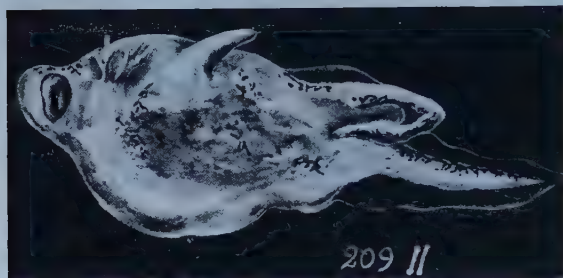


Fig. 5. Cyclope avec œil monstrueux et duplication caudale.

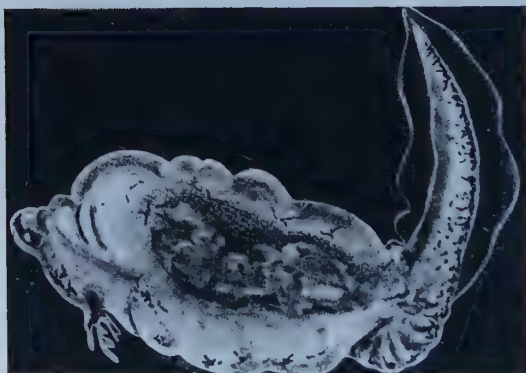


Fig. 6. Cyclope avec œil incomplet et torsion caudale.



Fig. 7. Acéphale: face dorsale.

Parmi ces monstruosités, pour la facilité de l'exposé, nous avons jugé utile d'établir deux grandes classes:

des malformations mineures dont le taux atteint 13 %,

des malformations majeures dont le taux varie autour de 3 %.

Il est entendu que tous ces monstres ont vécu un stade larvaire assez avancé arrivant pour certaines, et non des moindres, à l'alimentation normale; pour certaines d'entre elles les conditions d'élevage ont été responsables de leur mort plus que leur monstruosité. Dans le lot de 600 témoins élevés dans les mêmes conditions, si nous avons observé une mortalité atteignant 25 %, nous n'avons jamais pu noter d'autres malformations spontanées que quelques torsions discrètes de la chorde.

### *I. Malformations mineures*

a) **Torsions, déviations de la chorde:** Ces malformations peuvent être soit simples, soit s'accompagner d'atteinte d'autres appareils que nous décrirons par la suite. La torsion va de la forme en S italique plus ou moins accentué jusqu'à la conformation en tire-bouchon où la larve présente un tour de spire complet, l'extrémité caudale venant se loger dans la concavité du tour de spire. Il existe, à côté de ces aspects, des angulations plus ou moins importantes, soit dans un plan latéral droit ou gauche, soit dans le plan de symétrie bilatérale vers le haut ou vers le bas.

b) **Microcéphalies bilatérales ou unilatérales:** Donnant parfois un aspect très asymétrique de la tête, elles s'accompagnent le plus souvent de lésions oculaires et, microscopiquement, de lésions du système nerveux.

c) **Lésions oculaires variées:** Ce sont des microphthalmies accompagnant généralement une macrocéphalie plus ou moins forte; la lésion peut être unilatérale et on constate même parfois la disparition totale d'une ou des deux ébauches oculaires. Parmi ces lésions il convient de signaler un développement intratissulaire d'une ébauche de vésicule optique pigmentée sans formation concomittante d'ébauche cristallinienne; l'ébauche optique peut être uniquement représentée par une traînée pigmentaire sans traces d'organisation.

Les cas de synophtalmie sont fréquents et tous ces sujets montrent des caractères morphologiques identiques: leur extrémité céphalique est allongée, conique et réduite par rapport à la normale; bien pourvues de branchies, les larves synophtalmes sont démunies d'orifice buccal même à des stades avancés lorsque les réserves vitellines ont permis la croissance des membres antérieurs.

Enfin, on rencontre des larves plus paradoxales encore puisque présentant une tête de même allure que précédemment, mais dont la face ventrale montre trois ou quatre formations oculaires normales situées les unes à côté des autres sur un plan transversal et légèrement déformées





Fig. 8. Bicéphale: deux yeux médians, torsion latérale de la queue.

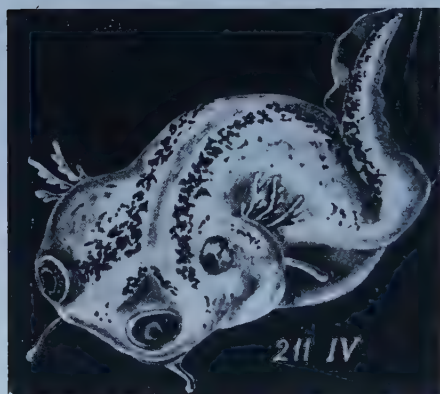


Fig. 9. (à gauche) Bicéphale: Vu de face, microphthalmie gauche.



Fig. 10. (à droite) Duplication antérieure: individu inférieur presque normal; individu supérieur cyclope.

par pression réciproque (fig. 4). La présence d'un œil supplémentaire est également fréquente, sous forme d'un œil réduit intratissulaire, accompagnant un appareil oculaire normal.

## II. Malformations majeures

C'est dans cette catégorie que se situent les monstruosité les plus apparentes que rien ne fait prévoir, le plus souvent, avant le commencement de la neurulation ou même avant la différenciation plus marquée des ébauches. Il arrive parfois qu'une gastrula paraissant monstrueuse, avec bosselures, forme irrégulière du blastopore ou permanence d'un bouchon vitellin important, régularise son développement et aboutisse à une neurula et une larve normales. Comme nous l'avons indiqué, il est fréquent que certaines d'entre elles, chez qui la permanence des malformations est indéniable, meurent très rapidement subissant des phéno-

mènes d'autolyse tels qu'elles sont très vite inutilisables pour une étude histologique.

a) *Cyclopies* : Faisant suite apparemment à la synophtalmie par fusion des ébauches oculaires, les diverses cyclopies observées possèdent des caractères morphologiques communs. Il existe toujours une micro-céphalie importante se traduisant par une extrémité céphalique courte, conique, dont la face ventrale est presque entièrement occupée par l'œil unique. Les sillons branchiaux sont généralement bien marqués, mais l'orifice buccal fait défaut ce qui explique la brièveté de leur survie après résorption des réserves vitellines. Les branchies sont le plus souvent bien développées mais il existe parfois une atrophie unilatérale ou bilatérale des arborisations branchiales ce qui diminue encore les possibilités de survie. De ce fait les membres restent très souvent à l'état d'ébauches. Ces particularités s'accompagnent parfois d'œdème abdominal, d'angulation ou même de duplication caudales.

En ce qui concerne l'appareil oculaire, la cyclopie est totale. L'œil unique, en situation ventrale, présente souvent lui-même des anomalies de forme ou de structure dont l'étude histologique en cours nous montrera l'étendue. Certains cyclopes ont un œil de forme triangulaire, d'autres ont un œil incomplet ou énorme à grand axe transversal comme si les deux ébauches n'avaient effectué qu'une fusion partielle (fig. 5, 6). Il est toutefois difficile de rattacher les cyclopies avec les cas de synophtalmie multiple à trois ou quatre yeux qui présentent par ailleurs toutes les caractéristiques des synophtalmies à deux yeux.

b) *Acéphalies* : Deux embryons acéphales ont été observés et suivis pendant un certain temps. L'un d'eux présentait un tube nerveux simple se recourbant en avant sur la face ventrale, sur un court trajet, sans trace aucune des vésicules cérébrales. Dépourvu de branchies mais possédant une extrémité caudale bien développée, il a vécu sur ses réserves vitellines, dans cet état stationnaire pendant environ un mois. Il a été fixé, coupé et coloré par les techniques habituelles. Histologiquement le tube nerveux courant sur la face dorsale se termine en arrière par une extrémité effilée et borgne suivie d'une traînée cellulaire sans organisation et paraissant de type nerveux. L'extrémité antérieure du tube, sans modifications apparentes de structure, s'infléchit vers la face ventrale et s'y termine en cul de sac.

L'autre acéphale, bien que dépourvu lui aussi d'orifice buccal, a survécu deux semaines après la résorption complète de ses réserves vitellines. Son autolyse après la mort a été d'une rapidité telle qu'il a littéralement fondu en peu de temps dans l'eau du bac qui le contenait. Nous en ferons toutefois une description sommaire. Le corps œdémateux se termine, en avant, par un court prolongement anguleux montrant un maigre paquet branchial gauche et sur sa face dorsale un diverticule court, en gros doigt de gant. Immédiatement en arrière, sur les faces latérales, se situe une paire de moignons des membres antérieurs terminés par deux prolongements digitiformes (fig. 7). L'évolution n'a pas progressé plus loin et il

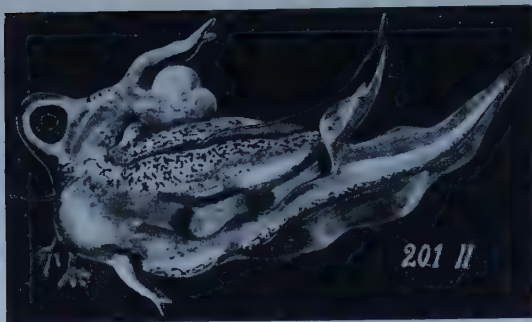


Fig. 11. Duplication mixte: individu porteur cyclope.



Fig. 12. Duplication mixte profil.

semble que le tube digestif est réduit à sa portion médiane et postérieure, autant qu'on en peut juger par l'accumulation de matériaux de déchet lui conférant une teinte sombre.

c) **Duplications** : La variété des duplications obtenues nous oblige à en faire une classification selon leur situation et leur importance.

Les unes relativement réduites sont soit des bifurcations caudales pouvant coexister avec d'autres lésions, soit même des «trifurcations» n'atteignant que l'extrémité caudale sans préjudice pour le reste du corps qui demeure normalement constitué.

Parmi les duplications antérieures il convient de noter des degrés divers dans la séparation des ébauches. Nous pouvons donc décrire quatre «bi-céphalies» plus ou moins complètes avec, en principe, deux extrémités céphaliques soudées sur leurs faces latérales adjacentes. Ainsi sont constitués des monstres présentant deux yeux latéraux et un œil médian double (fig. 8, 9). Munis de deux pinceaux branchiaux bien développés et en situation normale, ils possèdent deux orifices buccaux fonctionnels, chacun desservi par un pharynx débouchant dans un œsophage unique, et deux cerveaux confluant en une moelle unique au niveau du bulbe. L'ébauche oculaire médiane peut être incomplètement divisée et présenter l'aspect d'un œil unique ovalaire à grand axe transversal muni d'un ou deux cristallins selon le cas. Il est à noter que l'un de ces monstres est



atteint de microphthalmie gauche (fig. 9). Ces animaux ont vécu relativement longtemps, s'alimentant fort curieusement tantôt par l'une, tantôt par l'autre bouche. Membres antérieurs et postérieurs se sont parfaitement développés. Les difficultés d'élevage ne nous ont pas permis de les amener jusqu'à la métamorphose.

Nous avons obtenu enfin un individu dont la duplication antérieure plus importante est très différente des précédentes (fig. 10). En effet, il s'agit de deux sujets accolés par leur face ventrale et montrant donc deux extrémités céphaliques distinctes, une quasi normale, l'autre cyclope. Le cœur est unique et le corps montre par transparence un seul tube digestif. Il est bon de signaler que la tête cyclope est dépourvue d'orifice buccal et qu'elle présente, en gros, les caractéristiques morphologiques des cyclopes précédemment décrits. Deux ébauches de membres antérieurs ont également fait leur apparition mais nous n'avons jamais pu voir l'animal se nourrir, avant qu'il ait présenté des signes de dégénérescence précédant la mort.

Dans ce que nous pourrions appeler des «duplications mixtes», il convient de mentionner deux monstres doubles.

L'un est cyclope parfait et sa paroi thoraco-abdominale porte un individu plus petit, acéphale, dépourvu de branchies et de membres, réduit à un tronc thoraco-abdominal muni d'une extrémité caudale bien individualisée (fig. 11).

L'autre est formé par un sujet d'apparence macroscopique normale portant, en même situation que le précédent, une deuxième larve bien délimitée; elle possède une extrémité céphalique munie d'une tache oculaire droite, deux pinceaux branchiaux et l'ébauche bien constituée de membres antérieurs; elle n'a pas d'orifice buccal propre et on ne voit qu'un seul tube digestif. L'extrémité caudale est fusionnée avec celle du porteur ce qui donne une queue à trois membranes (fig. 12).

### *Conclusion*

En l'état actuel de nos recherches, nous ne pouvons que conclure à une action tératogène des ultrasons, appliqués selon certaines modalités, sur des œufs fécondés, non encore segmentés, de Tritons. Le processus intime de ces tératogénèses nous échappe de même que le mécanisme d'action des ultrasons. Agissent-ils par effet thermique, par simple phénomène mécanique ou par voie chimique? La question est loin d'être résolue et nous ne pouvons que penser à une perturbation portant sur le déroulement du processus normal d'ontogénèse quel que soit le facteur qui intervient. Nos recherches se poursuivent et, peut-être, nous permettront-elles d'élucider ce passionnant problème.

### *Résumé*

Les auteurs, après des travaux portant sur des œufs de Batraciens anoures, montrent, dans un premier temps, l'action des ultrasons sur le développement de ces œufs avec obtention d'exogastrulations, de neurulas aberrantes et de larves monstrueuses de survie très courte.

Dans un deuxième temps, par des traitements appropriés, sur des œufs de Batraciens urodèles (Tritons) ils décrivent: 1) une morulation anormale, 2) la formation de mitoses multipolaires, 3) par un traitement adapté, la formation de monstruosité allant des malformations simples comme les torsions ou les cyphoses et lordoses vertébrales à des malformations oculaires, synophtalmies, polyophtalmies, cyclopies parfaites, microophtalmies etc.

A un degré plus important, ils obtiennent des acéphalies et des duplications soit postérieures, soit antérieures, soit mixtes susceptibles d'une certaine survie.

#### *Zusammenfassung*

Die Verfasser beschreiben die Wirkung von Ultraschall auf die Entwicklung von Anureneiern. Es entstehen dabei Exogastrulae, Mißbildungen im Neurulastadium und Monsterlarven von sehr kurzer Lebensdauer.

Nach Anwendung entsprechender Methoden auf Eier von Tritonen beobachten sie 1. anomale Entwicklung der Morula, 2. Auftreten vielpoliger Mitosen und 3. Mißbildungen durch Verdrehung oder Verkrümmung der Wirbelsäule (Zyphose, Lordose) bis zu Augenmißbildungen wie Synophtalmie, Polyophtalmie, Cyclopie, Microophtalmie usw. Noch bemerkenswerter ist die Entwicklung von Larven mit Acephalie, mit cranialen, caudalen oder gemischten Verdoppelungen, die bis zu einem gewissen Grad lebensfähig sind.

#### *Summary*

After works referring to the eggs of Anurs amphibians the authors show: first the action of ultrasonics on the development of these eggs resulting in exogastrulations, aberrant neurulas and very short lived monstrous larvae, secondly, after adequate treatments applied to eggs of Urodeles (Triton) they report: 1) an abnormal morula-stage, 2) the formation of multipolar mitosis, 3) lastly, after a suitable treatment, the formation of monstrosities from common malformations, such as kinkings or vertebral curvatures (kyphosis and lordosis) to ocular malformations such as synophtalmies, polyophtalmies, genuine cyclopies, microophtalmias etc.

On a more important stage, they obtain acephalies and either hinder or mixed duplications likely to live during a certain time.

#### *Schrifttum*

Asche, C., Strahlentherapie 80 (1949): 591 — Bonhomme, Ch., R. Paleirac et J. P. Turchini, Bull. Acad. sc., Montpellier 1952—53, 82—83: 30 — Bonhomme, Ch., J. P. Turchini et R. Paleirac, Bull. Ass. Anat. 1955, 87 (fasc. V): 1163 — Bonhomme, Ch. et Th. Domergue, Compt. rend. Soc. Biol., Montpellier 1955: 2181 — Bonhomme, Chr., H. Lutz et Y. Lutz-Ostertag, Ultraschall in Med. u. Grenzgeb. 8 (1955): 144 — Bonhomme, Ch. et R. Pourhadi, Compt. rend. Soc. Biol., Montpellier 151 (1957), 5: 960 — Bonhomme, Ch. et R. Pourhadi, Bull. Soc. Zool. de France 82 (1957), 2—3: 190 — Bonhomme, Chr. et R. Pourhadi, Compt. rend. sc. 245 (1957): 224 — Dognon, A., Les ultrasons et leurs applications. Science vivante (Presses universitaires de France) 1 vol. — Giroud, A. et A. Le-lièvre, Eléments d'Embryologie. Le François édit. 1 vol. — Ponzio, J. radiol. électrol. 33 (1952), 3—4: 114 — Woeber, Kh. und G. Asche, Nuovo Cimento, Suppl. al vol. VII (1950), 2: 537 — Wolff, E., La Science des Monstres. L'avenir de la Science. (Gallimard édit.) 1 vol.

*Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie  
der Universität Wien  
(Vorstand: Prof. Dr. A. Lindner)*

## **Die Beeinflussung der Pulswellengeschwindigkeit durch Reflexionen**

*Von Thomas Kenner und Roland Ronniger*

Mit 3 Abbildungen

Eingegangen am 12. Dezember 1959

*Kapal, Martini und Wetterer*<sup>1, 2</sup> konnten zeigen, daß die von *Porjé*<sup>3</sup> geäußerten Zweifel an der Zuverlässigkeit der üblichen Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit unberechtigt sind. *Porjé* nahm an, daß die Messung der Phasengeschwindigkeiten einzelner harmonischer Komponenten des Pulses physikalisch begründeter und daher richtiger sei als die Methode der Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit an charakteristischen Punkten der Pulsflanke.

Die genannten Autoren<sup>1, 2, 3</sup> konnten übereinstimmend feststellen, daß die Phasengeschwindigkeiten der einzelnen harmonischen Pulscomponenten fast immer auffallend stark voneinander und von der an der Pulsflanke gemessenen Pulswellengeschwindigkeit abweichen. In Modellversuchen wurden ähnliche Befunde von *Müller*<sup>4</sup> erhoben.

Einer von uns (*Ronniger*<sup>5</sup>) hat bereits früher erwähnt, daß diese scheinbare Diskrepanz durch das verschiedene Verhalten der einzelnen harmonischen Komponenten des Pulses am Schlauchmodell erklärt werden kann. Diese Tatsache wird grundsätzlich bereits durch die Schlauchgleichungen ausgedrückt<sup>6, 7</sup>. Im folgenden soll dies ausführlich begründet und im Tierexperiment untersucht werden.

### *Methodik*

Die Versuche wurden an 4 Katzen und 5 Kaninchen beiderlei Geschlechtes im Gewicht von etwa 2 kg durchgeführt. Die Narkose erfolgte bei Katzen mit 80 mg/kg Chloralose intraperitoneal, bei Kaninchen mit 1 g/kg Urethan intravenös. Die Pulskurven wurden mit kapazitiven Druckkapseln<sup>8</sup> an der uneröffneten A. carotis communis bzw. der A. femoralis aufgenommen und mit einem Schwarzer-Elektrokardiographen registriert. Die Wiedergabe ist von 0,1 bis 170 Hz linear. Bei jedem Tier wurden die Pulse mehrmals registriert. Die Fourieranalyse wurde mit einer graphischen 24-Punktmethode durchgeführt. Jede Kurve wurde einmal analysiert.



## Ergebnisse

## 1. Theoretische Bemerkungen

Die Wellengeschwindigkeit in einem elastischen Schlauch gehorcht der Gleichung

$$c = \sqrt{\kappa/\rho}. \quad (1)$$

Soweit der Modul  $\kappa$  als Funktion des Druckes in der Umgebung des Mitteldruckes als konstant angesehen werden kann, folgt

$$c = \text{const.} \quad (2)$$

Entsprechend der d'Alembertschen Betrachtungsweise des Schlauchmodelles<sup>5, \*</sup> folgt nun, wenn man die Gültigkeit der Gl. 2 voraussetzt, daß, alle Einzelimpulse mit der Geschwindigkeit  $c$  über den Schlauch ablaufen. Peripher reflektierte Anteile laufen dementsprechend mit der Geschwindigkeit  $-c$  zum Eingang des Schlauches zurück.

Tritt ein neuer Impuls am Schlauch ein, so überlagern sich diesem die noch nicht abgeklungenen Reflexionen des ersten Impulses. Dies ist bei periodischen Pulsen immer zu erwarten; allerdings ist das Ausmaß dieser Überlagerungen meist sehr gering\*. Durch diese Überlagerungen tritt an der Pulsflanke (wo meist die Laufzeit, bzw. die Pulswellengeschwindigkeit gemessen wird) eine kleine Verschiebung ein, deren Größe und Richtung an zwei verschiedenen Orten des Schlauches nicht gleich ist. Wird bei periodischen Pulsen die Pulswellengeschwindigkeit gemessen, so folgt daher die Behauptung

$$\text{bzw.} \quad c_m = c + F_m, \quad (3)$$

$$t_{cm} = t_c + f_m. \quad (4)$$

Hierbei bedeuten:  $c_m$  ... gemessene Pulswellengeschwindigkeit

$c$  ... ideale Pulswellengeschwindigkeit, entsprechend Gl. 1 und 2

$F_m$  ... Fehler auf Grund von Überlagerungen

$l$  ... Abstand der beiden Meßstellen

$t_{cm}$ ,  $t_c$ ,  $f_m$  ... entsprechende Werte für die Laufzeiten; es ist  $t_{cm} = l/c_m$ .

Da jeder periodische Puls als eine Summe von harmonischen Sinuswellen aufgefaßt werden kann, soll nun das Verhalten sinusförmig gestalteter Impulse untersucht werden. Die Gültigkeit der Gl. 1 und 2 wird vorausgesetzt.

Für eine gegebene Frequenz  $f$  werden  $c_m$  von Gl. 3 gleich der Phasengeschwindigkeit  $v$  und  $t_{cm}$  von Gl. 4 gleich der Phasenlaufzeit  $t_v$ :

$$v = c + F_m \quad (5)$$

$$t_v = t_c + f_m \quad (6)$$

\* In Vorbereitung.

Ist  $l$  der Abstand zweier Meßstellen und die Periode einer Sinusschwingung der Dauer  $T = 1/f$  gleich  $2\pi$ , so ergibt sich für das Phasenmaß (tatsächliche Verschiebung einer Welle ohne reflexionsbedingte Überlagerungen (7))

$$\alpha l = \omega \cdot l/c = \omega \cdot t_c, \quad (7)$$

und für den gemessenen Phasenwinkel (scheinbare Verschiebung der von reflektierten Anteilen überlagerten Welle)

$$\varphi = \omega \cdot l/v = \omega \cdot t_v, \quad (8)$$

wobei  $\omega = 2\pi/T$ .

Aus den Gleichungen 5, 6, 7 und 8 folgt sofort die grundsätzliche Behauptung, daß im allgemeinen

$$\alpha l \neq \varphi \quad (9)$$

Für die Druckumformung zwischen Eingang und Ende eines Schlauches ergibt sich (7)

$$u_1/u_2 = \mathfrak{B}_i = \cos \alpha l + j \cdot F \sin \alpha l \quad (10)$$

und daraus

$$\operatorname{tg} \varphi = F \cdot \operatorname{tg} \alpha l. \quad (11)$$

$$\begin{array}{ll} F = z/R_e & \dots \text{Formfaktor} \\ z & \dots \text{Wellenwiderstand} \\ R_e & \dots \text{Abschlußwiderstand} \end{array}$$

Demnach ist für die Umformung zwischen Eingang und Ende des Schlauches die Behauptung 9 richtig, mit Ausnahme der Sonderfälle:  $F = 1$  und  $\alpha l = (0, n \cdot \pi/2)$ ;  $n = 1, 2, 3, 4 \dots n$ .

Da nach der Fourieranalyse die Sinusfunktionen nur der harmonischen Frequenzen vorliegen, ergeben sich bei der Untersuchung von Pulsen folgende Verhältnisse: In den Gl. 5 bis 11 sind alle Werte (außer  $c$  und  $t_c$ ) mit dem Index  $n$  ( $n = 1, 2, 3, 4 \dots$  Ordnungszahl der Harmonischen) zu verstehen. Ferner ist  $\omega_n = n \cdot \omega_0 = n \cdot 2\pi/T$ , wobei  $T$  die Dauer und  $\omega_0$  die Kreisfrequenz der Grundperiode des Pulses bedeuten.

Die praktische Anwendung dieser Beziehungen führt zu nachfolgenden Fragestellungen. a) Besteht eine Übereinstimmung der experimentell gefundenen Abweichungen der Phasengeschwindigkeiten  $v_n$  von der Pulswellengeschwindigkeit  $c_m$ , mit den modellmäßig erwarteten Werten? b) Hat der Fehler  $F_m$ , der bei der üblichen Messung der Pulswellengeschwindigkeit zu erwarten ist, eine praktische Bedeutung?

Zur Beantwortung dieser Fragen verwendeten wir die Ortskurvendarstellung der von uns an Katzen und Kaninchen gemessenen Pulskurven. Außerdem zogen wir die von *Kapal*, *Martini* und *Wetterer*<sup>2</sup> bei Menschen an den Meßstellen A. subclavia und A. tibialis posterior gewonnenen und tabellarisch wiedergegebenen Angaben heran.

Wie bereits früher beschrieben<sup>7,8</sup>, zeigt die Pulsumformung bei Messung zwischen Eingang des Schlauches und einer zweiten Stelle im Verlaufe des Schlauches je nach der Lage des zweiten Meßpunktes ein verschiedenes Ver-

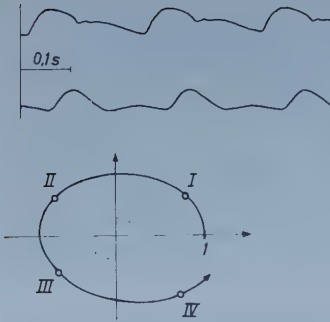


Abb. 1. oben: Pulse der A. carotis und der A. femoralis eines Kaninchens. unten: dazugehörige Ortskurve der Pulsumformung. Römische Ziffern: Ordnungszahl der Harmonischen.

halten, das in der Form der Ortskurve zum Ausdruck kommt. Bei Messung zwischen Anfang und Ende des Schlauches entsteht z.B. eine ellipsenförmige Ortskurve.

Um die Ergebnisse dieser Studie zu vereinheitlichen, wurden nur solche Meßresultate verwertet, die einer Umformung zwischen Anfang und Ende des Gefäßschlauches entsprechen. Dies ist bei den von *Kapal*, *Martini* und *Wetterer*<sup>2</sup> gegebenen Werten sicher erfüllt. Bei Kaninchen trifft dies bei der Umformung A. carotis—A. femoralis fast immer zu. Bei Katzen mußte eine Auswahl auf Grund der Ortskurven getroffen werden, da, wie bereits erwähnt<sup>8</sup>, bei diesen Tieren die Ortskurve A. carotis—A. femoralis häufig einer Messung zwischen Schlauchanfang und einer Zwischenstelle des Schlauches entspricht.

Abb. 1 zeigt als Beispiel die Ortskurve A. carotis—A. femoralis eines Kaninchens.

Es sei jedoch betont, daß die Ergebnisse grundsätzlich auch für Messungen zwischen zwei beliebigen Stellen des Gefäßschlauches Gültigkeit besitzen.

## 2. Experimentelle Ergebnisse

### a) Die Beziehung zwischen den Phasengeschwindigkeiten und der Puls- wellengeschwindigkeit.

Um die Ergebnisse der eigenen Versuche an Katzen und Kaninchen und die von *Kapal*, *Martini* und *Wetterer* veröffentlichten Werte<sup>2</sup> besser vergleichen zu können, wurden die berechneten Phasengeschwindigkeiten auf die an der Pulsflanke gemessene Pulswellengeschwindigkeit bezogen, wobei diese gleich 1 gesetzt wurde. In Abb. 2 a, b und c ist zu erkennen, daß besonders die Phasengeschwindigkeit der 1. Harmonischen, wie bereits beschrieben wurde<sup>2,3</sup>, stark von der Pulswellengeschwindigkeit abweicht, und diese in einem Fall sogar um das 6-fache übersteigt. Abb. 2 d zeigt die entsprechend modellmäßig erwarteten Werte für einen Schlauch mit den Eigenschaften  $(\alpha l)_1 = 45^\circ$  und einem Formfaktor zwischen den Grenzen  $F = (0,2; 0,5)$ . (Schraffiert).

Abweichungen von der modellmäßigen Erwartung sind besonders bei der 2. Harmonischen durch Streuungen von  $(\alpha l)_1$  zu erklären. Ist  $(\alpha l)_1 < 45^\circ$ , wird die normierte Phasengeschwindigkeit  $v_2 > 1$ ; ist  $(\alpha l)_1 > 45^\circ$ , wird  $v_2 < 1$ .

Abgesehen von diesen geringen und erklärbaren Abweichungen sind jedoch die in der Abb. 2 a, b, c und d gezeigten Verhältnisse nicht nur



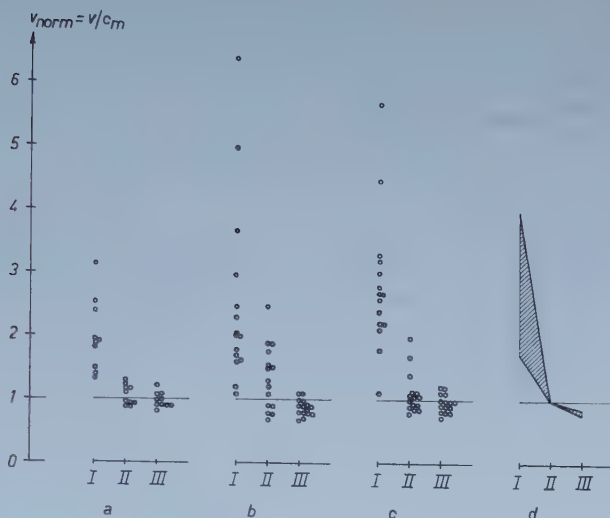


Abb. 2. Relatives Verhältnis der Phasengeschwindigkeiten ( $v_n$ ) der 3 ersten Harmonischen zu der Pulswellengeschwindigkeit ( $c_m = 1$ ). Abszisse: Ordnungszahl der Harmonischen. a. Werte von Menschen (10 Meßwerte entsprechend A. subclavia—A. tibialis posterior aus Tabelle 1 von Kapal, Martini und Wetterer<sup>2</sup>). b. Werte von Katzen. c. Werte von Kaninchen. d. Modellmäßig erwartete Werte (innerhalb des schraffierten Bereiches).

eine Erklärung der von Porjé sowie Kapal, Martini und Wetterer beschriebenen Ungleichheit der Phasen- und Pulswellengeschwindigkeit, sondern auch ein Beweis dafür, daß der Wert  $(\alpha l)_1 = 45^\circ$  bzw. dessen nähere Umgebung als normal anzusehen ist<sup>5, 9</sup>.

b) Die Abweichungen der Pulswellengeschwindigkeit ( $c_m$ ) von deren modellmäßigem Idealwert (c).

Aus Gl. 7 folgt, daß die aus dem Wert  $(\alpha l)_1$  berechnete Pulswellengeschwindigkeit dem modellmäßig erwarteten Idealwert c entspricht. Um zu untersuchen, wie weit die an der Flanke der Pulse gemessene Pulswellengeschwindigkeit  $c_m$  von diesem Idealwert abweicht, wurden die an Katzen und Kaninchen gemessenen Werte wie oben so normiert, daß die aus dem Wert  $(\alpha l)_1$  berechnete Pulswellengeschwindigkeit  $c = 1$  gesetzt wurde. Die an der Basis des Pulses ( $c_{m1}$ ), in der integrierten Mitte der Pulshöhe ( $c_{m2}$ ) und in  $1/5$  der Flankenhöhe ( $c_{m3}$ ) gemessenen Pulswellengeschwindigkeiten wurden auf diesen Wert bezogen.

$(\alpha l)_1$  wurde aus der 1. und 2. Harmonischen der Ortskurve gemessen<sup>5</sup>. Siehe Abb. 1. Da im Schnittpunkt der Ortskurve mit der positiven imaginären Achse immer  $(\alpha l)_{90^\circ} = \pi/2$  ist, läßt sich durch Interpolation der entsprechenden Frequenz,  $(\alpha l)_1$  leicht berechnen.

Bei 15 Messungen an 4 Katzen wurde ein durchschnittlicher Wert von  $(\alpha l)_1 = 37,6^\circ \pm 2,6$ , bei 15 Messungen an 5 Kaninchen ein durchschnittlicher Wert von  $(\alpha l)_1 = 49,9^\circ \pm 2,6$  gefunden. Die normierten Werte der Pulswellengeschwindigkeiten sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

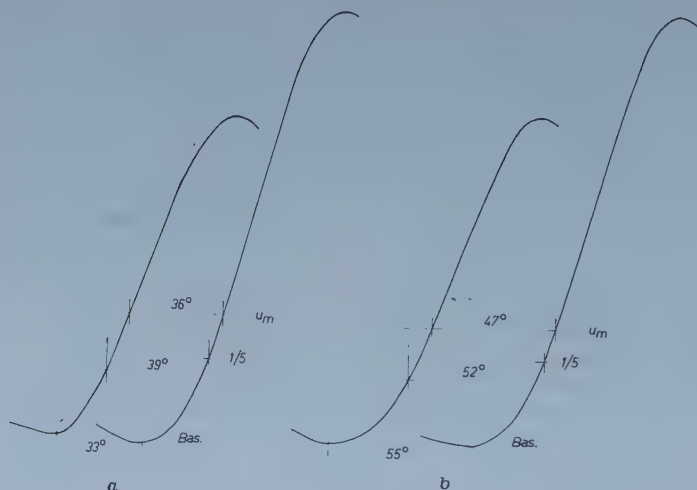


Abb. 3. Zentrale und periphere Pulsflanken modellmäßig berechneter Druckpulse. a. entsprechend  $(\alpha l)_1 = 40^\circ$ ,  $F = 0,5$ . b. entsprechend  $(\alpha l)_1 = 50^\circ$ ,  $F = 0,5$ .

Tabelle 1

	$(\alpha l)_1$	c	$c_{m1}$	$c_{m2}$	$c_{m3}$
Katzen	$37,6^\circ \pm 2,6$	1	$1,13 \pm 0,04$	$1,02 \pm 0,03$	$1,03 \pm 0,03$
Kaninchen	$49,9^\circ \pm 2,6$	1	$0,88 \pm 0,02$	$1,15 \pm 0,09$	$0,92 \pm 0,03$

Da sowohl bei der Messung von  $(\alpha l)_1$ , als auch bei der Messung der Pulswellengeschwindigkeit Fehler berücksichtigt werden müssen, kann wohl die geringe Abweichung der Flankengeschwindigkeit (der Werte  $c_{m1}$ ,  $c_{m2}$  und  $c_{m3}$ ) vom Idealwert  $c$  im allgemeinen, d. h. für praktische Belange, vernachlässigt werden.

Trotzdem muß das Ergebnis theoretisch noch weiter geklärt werden, da die Unterschiede zwischen  $c_{m1}$  und  $c_{m2}$  sowohl bei Katzen, als auch bei Kaninchen signifikant sind ( $P < 0,05$ ).

Wie bereits dargestellt, kommen Verzerrungen der Pulswellengeschwindigkeit dadurch zustande, daß sich dem primären Impuls Reflexionen überlagern. Derartige Verzerrungen müssen sich auch an modellmäßig berechneten Pulscurven nachweisen lassen. Aus einem gegebenen Strömungspuls können Druckpulse an jedem beliebigen Ort eines elastischen Schlauches berechnet werden. Zur Erzielung der für das hier gegebene Problem notwendigen Genauigkeit wurde ein symmetrischer Strömungsimpuls aus 4 Harmonischen gewählt:

$$i_z(t) = 2 \cdot \cos \omega t + 1,6 \cdot \cos 2 \omega t + 1 \cdot \cos 3 \omega t + 0,4 \cdot \cos 4 \omega t$$

Abb. 3 a und b zeigt den Anstieg der daraus berechneten Druckpulse von der Basis bis zum Gipfel. Abb. 3 a zeigt den Anstieg der am zentralen und peripheren Ende des Schlauches berechneten Druckpulse für  $(\alpha l)_1 = 40^\circ$ ; entsprechend etwa dem bei Katzen gefundenen durchschnittlichen

Tabelle 2

	$(\alpha l)_1$	c	$c_{m1}$	$c_{m2}$	$c_{m3}$
Pulse der Abb. 3 a	40°	1	1,21	1,11	1,02
Pulse der Abb. 3 b	50°	1	0,91	1,06	0,96

Wert. Abb. 3 b zeigt die entsprechenden Kurven für  $(\alpha l)_1 = 50^\circ$ ; entsprechend dem bei Kaninchen gefundenen Mittelwert. Für alle Kurven wurde ein Formfaktor von  $F = 0,5$  gewählt.

Tabelle 2 zeigt, analog zu Tabelle 1 berechnet, die den Pulsen der Abb. 3 a und b entsprechenden normierten Pulswellengeschwindigkeiten  $c_{m1}$ ,  $c_{m2}$  und  $c_{m3}$ .

Der Vergleich der beiden Tabellen 1 und 2 beweist, daß sowohl richtungsmäßig als auch größenordnungsmäßig eine gute Übereinstimmung zwischen Experiment und Modell besteht.

#### Diskussion

Die zuerst von Porjé<sup>3</sup> und später von Kapál, Martini und Wetterer<sup>1, 2</sup> am Menschen nachgewiesenen Abweichungen der Phasengeschwindigkeiten der einzelnen harmonischen Komponenten der Pulse wurden auch an Kaninchen und Katzen in annähernd der gleichen relativen Größenordnung gefunden. In Ergänzung der Arbeiten von Kapál, Martini und Wetterer läßt sich zeigen, daß diese Abweichungen durch Reflexionen im Arterienschlauch, die sich den primären Wellen überlagern, verursacht werden. Sowohl die Richtung als auch die Größe der Abweichungen stimmen mit den am Schlauchmodell berechneten Werten überein.

Je höher die Ordnungszahl der Harmonischen ist, desto eher entspricht die Phasengeschwindigkeit der Pulswellengeschwindigkeit. Die Abweichungen sind bei den zur Analyse in Frage kommenden 3 oder 4 ersten Harmonischen am stärksten.

Durch die Reflexionen kommt es (in allerdings geringerem Ausmaß) zu einer Verfälschung der nach der üblichen Methode gemessenen Pulswellengeschwindigkeit. Das Ausmaß dieser Verzerrung ist in der Regel so gering, daß der Fehler praktisch vernachlässigt werden kann. Daß unter pathologischen Umständen die reflexionsbedingte Verfälschung der Pulswellengeschwindigkeit höhere und nicht mehr zu vernachlässigende Werte annehmen kann, wird an anderer Stelle gezeigt werden.

Bei dem Vergleich von registrierten Pulskurven mit modellmäßig berechneten Pulsen muß berücksichtigt werden, daß das Modell nur wesentliche Charakteristika der Pulskurven wiedergeben kann. Wie wir später ausführlicher zeigen werden, weist die zentrale Pulskurve, wenn sie, wie üblich, an der A. carotis oder an der A. subclavia gemessen wird, Verformungen durch Reflexionsvorgänge in der kurzen Carotis- oder Subclavia-Brachialis-Strecke auf. Es ist daher möglich, daß ein Teil der in Tabelle 1 und 2 aufscheinenden Unter-



schiede zwischen modellmäßigem und experimentell gefundenem Verhalten (die im Einzelfall naturgemäß noch deutlicher ausgeprägt erscheinen können) durch derartige Reflexionen verursacht sind.

Als Schlußfolgerung ergibt sich:

1. Die übliche Bestimmungsweise der Pulswellengeschwindigkeit an der Pulsflanke ist, wie bereits *Kapal*, *Martini* und *Wetterer* betont haben, zuverlässig.
2. Die Abweichungen der Phasengeschwindigkeiten der einzelnen Harmonischen der Pulse, die experimentell gefunden wurden, stimmen mit den modellmäßig erwarteten Werten überein. Die einzelnen Phasengeschwindigkeiten sind, abgesehen von zufälligen Überschneidungen, nicht gleich der Pulswellengeschwindigkeit.
3. Die Abweichungen der an der Pulsflanke gemessenen Pulswellengeschwindigkeit von dem modellmäßigen Idealwert entstehen durch Reflexionsvorgänge im Gefäßschlauch und sind vernachlässigbar klein.
4. Die in der am häufigsten gebrauchten Weise in  $1/5$  Höhe der Pulsflanke gemessene Pulswellengeschwindigkeit weicht am wenigsten vom Idealwert ab.
5. Für  $(\alpha l)_1$  wurden sowohl am Menschen (Werte von *Kapal*, *Martini* und *Wetterer*) als auch an Katzen und Kaninchen Werte um  $45^\circ$  gefunden. Auf die Bedeutung dieses Befundes wurde bereits an anderer Stelle hingewiesen<sup>9</sup>.

#### Zusammenfassung

Die an den harmonischen Sinuskomponenten von Pulsen gemessenen Phasengeschwindigkeiten weichen in charakteristischer Weise von der modellmäßig zu erwartenden Pulswellengeschwindigkeit ab. Richtung und Größe dieser Abweichungen an in vivo gemessenen Pulsen stimmen mit den am Schlauchmodell berechneten Werten überein.

Die an der Pulsflanke gemessene Pulswellengeschwindigkeit stimmt gut mit dem modellmäßig erwarteten Idealwert überein. Die geringen Abweichungen liegen an der Grenze des eben noch Meßbaren und können vernachlässigt werden.

Sowohl die Abweichungen der Phasengeschwindigkeiten von der Pulswellengeschwindigkeit als auch die Abweichungen der an der Pulsflanke gemessenen Pulswellengeschwindigkeit vom Idealwert werden durch Überlagerung der primären Pulswelle durch reflektierte Wellenanteile verursacht.

#### Summary

By means of the harmonic analysis of pressure pulses, by determination of the locus diagram and by calculation of the pulse rate basing on the model it is confirmed that the customary performed measurement of the velocity of pulswaves is reliable. The different behaviour of the velocity of the phases of the various harmonic components of pulses is caused by reflections occuring in the vascular system. Theory and experiment are in good accord.

*Résumé*

A l'aide de l'analyse harmonique des pouls et de la détermination des diagrammes locaux ainsi que du calcul du tracé du pouls sur modèle, on confirme que la mesure habituelle de la vitesse des ondes sanguines est une méthode sûre. Le fait que la vitesse des phases des différentes composantes harmoniques du pouls varie est dû aux réflexions dans le système circulatoire. On trouve une conformité satisfaisante entre théorie et expérience.

**Schrifttum**

1 Wetterer, E., Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.forsch. **16** (1950): 206 — 2 Kapal, E., F. Martini u. E. Wetterer, Zschr. Biol. **104** (1951): 75 — 3 Porjé, I. G., Acta physiol. Scand. **13** (1946), Suppl. 42 — 4 Müller, A., Helv. physiol. Acta **9** (1951): 162 — 5 Ronniger, R., Arch. Kreisl.forsch. **22** (1955): 332 — 6 ders., Beiträge zur Haemodynamik, Diss. Wien 1954 — 7 ders., Arch. Kreisl.forsch. **21** (1954): 127 — 8 Kenner, Th., Wien. klin. Wschr. **71** (1959): 788 — 9 ders., Zschr. Biol. **111** (1959): 178.

*Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München  
(Vorstand: Prof. Dr. Dr. A. W. Forst)*

## **Ein Eichgerät für Strömungsmeßverfahren**

*Von Wolfgang Felix*

Mit 1 Abbildung

Eingegangen am 16. Dezember 1959

Dieses Gerät (siehe Abbildung)\* eignet sich zum Eichen von Meßverfahren, welche die mittlere Stärke der Blutströmung messen. Es kann sowohl in Tier- als auch in Modellversuchen verwendet werden.

### *Prinzip*

Mittels einer Spritze wird Blut angesogen. Der Kolben der Spritze ist mit einem Schlitten verbunden, welcher seinerseits durch eine Leitspindel bewegt wird. Die Leitspindel wird über ein mehrgängiges Getriebe (Ziehkeilgetriebe) durch einen stufenlos regelbaren Motor angetrieben. Durch das Getriebe wird das Gerät dem zu messenden Strömungsbereich (z. B. 0—1, 0—10, 0—50 usw. ccm/min) angepaßt. Durch die stufenlose Regelbarkeit des Motors können dann verschieden starke Strömungen innerhalb des vorgegebenen Bereiches eingestellt werden. Zu diesem Zweck ist dem Motor ein Tourenzähler angeschlossen, welcher (statt auf Touren) auf ccm/min umgeeicht ist. Dadurch lassen sich anhand dieser Vorrichtung gewünschte Strömungen schnell und genau einstellen. Das Blatt des Tourenzählers enthält für jeden Gang des Getriebes eine eigene Skala. Nach beendeter Eichung wird durch Einschalten eines Rückwärtsganges das Blut wieder infundiert. Das Gerät kann somit auch für Dauerinfusionen verwendet werden.

Das Blut soll nicht bis in die Spritze selbst hineingelangen, da etwaige Verklebungen mit Blut die Kolbenbewegung hemmen oder vollkommen blockieren können. Aus diesem Grunde befindet sich vor der Spritze eine senkrecht stehende Röhre mit einem erweiterten Mittelteil von einem etwas größeren Volumen als dem der Spritze. Das ganze System wird mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllt. Beim Ansaugen gelangt das Blut nun nur bis in die erweiterte Röhre.

---

\* Hersteller: Ing.-Büro O. Braun, München 9, Reisachstraße 5.



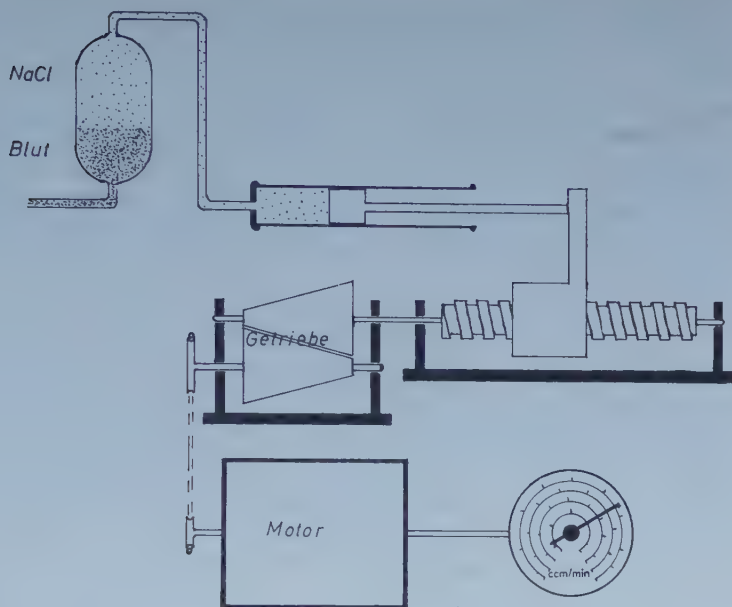


Abb. 1. Schematische Darstellung des Eichgerätes.

### Anordnung

Das Eichgerät wird endständig hinter die zu eichende Stromuhr angeschlossen. Im Tierversuch geschieht dies durch Einfügen eines T-Stückes hinter die blutige Meßanordnung. Zum Eichern wird dann der stromabwärts von dem T-Stück gelegene Teil der extrakorporalen Strecke abgeklemmt, so daß das Blut nicht in das betreffende Gefäß zurück-, sondern nur in das Eichgerät fließen kann. Für die Reinfusion wird der Rückfluß in das Gefäß wieder freigegeben. Für Meßverfahren mit linearer oder einfach logar. gerader Eichkurve genügen wenige Meßpunkte. Eine Eichung mit vier bis fünf Messungen dauert bei einiger Übung 20—30 Sekunden.

Der Vorteil des Verfahrens besteht darin, daß dem Tier relativ wenig Blut entnommen wird, das nach beendeter Eichung sofort wieder infundiert wird (also nach  $\frac{1}{2}$  Minute). Deshalb belastet der ganze Meßvorgang den Kreislauf praktisch nicht und kann im Laufe eines Versuches beliebig oft wiederholt werden.

### Zusammenfassung

Dieses Gerät, das sich zum Eichern von Meßverfahren für die mittlere Stärke der Blutströmung eignet, kann sowohl in Tier- als auch in Modellversuchen verwendet werden. Es besteht im Prinzip aus einer motorgetriebenen Spritze, welche Blut mit gewünschter Stärke ansaugt. Ein dem Motor angeschlossener Tourenzähler, welcher bereits auf ccm/min umgeeicht ist, zeigt die jeweilige

Stromstärke augenblicklich an. Nach beendeter Eichung wird das Blut reinfundiert.

### *Summary*

The device described which is suitable for the calibration of apparatus measuring the average strength of blood flow can be used in animal experiments or model tests. In principle, the device consists of a motor-driven syringe which aspirates blood with the strength desired. A tachometer already calibrated in ml/min is connected with the motor and indicates momentarily the strength of the blood flow. The blood is reinfused when the calibration has been finished.

### *Résumé*

Cet instrument qui convient pour l'étalonnage de procédés de mesure pour la force moyenne du flux sanguin peut être aussi bien utilisé pour des expériences sur modèle que sur animaux. Il se compose en principe d'une seringue mue par un moteur qui aspire le sang avec la force souhaitée. Un compteur de tours adapté au moteur et déjà étalonné au  $\text{cm}^3/\text{min}$  indique la force du courant. L'étalonnage terminé, le sang est réinjecté.

*Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München)  
(Vorstand: Prof. Dr. Dr. A. W. Forst)*

## **Über Kreislaufwirkungen von Nikotin (I)**

### **Lokale Gefäßwirkungen in Haut und Skelettmuskel der Katze\* \*\***

*Von Friedrich Wilhelm Bremer und Wolfgang Felix*

Mit 7 Abbildungen

Eingegangen am 16. Dezember 1959

Nikotin kann den Kreislauf über mehrere Angriffspunkte beeinflussen. Als klassische synaptotrope Substanz wirkt das Alkaloid auf die Ganglien des autonomen Systems zunächst erregend und in hohen Dosen lähmend. In ähnlichem Sinne wird das Nebennierenmark und das sonstige chromaffine Gewebe, das ja entwicklungsgeschichtlich den Ganglien sehr eng verwandt ist, erst zur Ausschüttung von kreislaufaktiven Hormonen angeregt und später gelähmt. Wahrscheinlich wirkt die Droge auch direkt auf kreislaufregulierende Hirnzentren ein und setzt außerdem den vaso-konstriktorischen Stoff des Hypophysenhinterlappens frei (*v. Brücke*, 1949; *Kuschinsky und Hotovy*, 1943).

Neben all diesen Wirkungen kann Nikotin den Gefäßtonus auch durch einen peripher lokalen Angriff verändern. Sowohl die Art der Wirkung (Vasokonstriktion oder Vasodilatation) als auch der Mechanismus, welcher der Wirkung zugrundeliegt (indirekte Wirkung durch Reizung peripher nervaler Strukturen oder direkte Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur), sind aber noch keineswegs bekannt. Neuere Untersuchungen deuten darauf hin, daß Nikotin die Durchblutung verschiedener Organgebiete unterschiedlich oder sogar gegensätzlich beeinflusst. Da die Frage nicht nur theoretisch von Interesse, sondern auch von praktischer Bedeutung für die Pathophysiologie des Rauchens ist, haben wir eigene Untersuchungen durchgeführt. Wir prüften dabei die Änderungen der Skelettmuskel- und der Hautdurchblutung nach intraarterieller Verabfolgung kleiner Nikotinmengen.

---

\* Herrn Prof. Dr. F. Eichholtz zum 70. Geburtstag gewidmet.

\*\* Mit Unterstützung der deutschen Forschungsgemeinschaft.



### Methodik

Als Versuchstiere dienten Katzen in flacher Chloralosenarkose (30–40 mg/kg per os). Die Gesamtdurchblutung der Extremität wurde mit Thermistoren in A. und V. femoralis gemessen (Felix und Groll, 1953; Felix, 1955; Felix und Bremer, 1957). Zur Differenzierung von Haut- und Muskeldurchblutung wurde außerdem in einer Reihe von Versuchen die Durchblutung der A. profunda femoris, eines reinen Muskelgefäßes, sowie der A. und V. saphena als Hautgefäße bestimmt.

Die Blutstrommessung in der V. saphena ist zwar technisch einfacher als in der A. saphena, für die Beurteilung der Hautdurchblutung aber nicht so günstig; denn bei der Venenstrommessung bestehen mehrere Möglichkeiten, den Kurvenverlauf zu mißdeuten. Einmal bietet die Meßanordnung schon einen gewissen Strömungswiderstand, so daß das Hautvenenblut bisweilen die Meßstrecke umgeht und über Kollateralen abfließt; dadurch wird dann eine zu geringe Hautdurchblutung vorgetäuscht. Umgekehrt kann bei einer starken Hyperämie des Muskels auch ein Teil des Muskelblutes über die V. saphena abfließen (via V. perforantes), so daß dann nicht mehr ausschließlich die Hautdurchblutung gemessen wird. Wir verwerteten Strömungskurven der V. saphena deshalb mit Vorsicht und nur dann, wenn deutliche qualitative Unterschiede gegenüber den Kurven von Muskelvenen oder der V. femoralis vorhanden waren.

Der Blutdruck wurde mit Broemser'schen Glasplattenmanometern seiteständig gemessen. Mit der Heuwing'schen Infusionsapparatur (Straub, 1937), die eine genaue Einstellung verschiedener Infusionsgeschwindigkeiten ermöglicht, wurden 0,02–0,2 %ige Lösungen von Nikotinbitartrat (Schuchardt) in physiologischer Kochsalzlösung intraarteriell in die A. femoralis bzw. in die A. profunda femoris oder die A. saphena infundiert.

Schwierigkeiten bereitete zunächst der Umstand, daß schon kleine Mengen intraarteriell infundierter reiner physiologischer Kochsalzlösung die Gefäße beträchtlich dilatieren können (Dörner, 1956). Diese Effekte, die wir in Haut wie in Muskelgefäßen beobachteten, können leicht zu fehlerhaften Schlüssen über die Wirkung intraarteriell infundierter Pharmaka führen. Wir vermieden diese Gefahr, indem wir einmal nur sehr langsam infundierten (0,03–0,3 ml/min) und dafür die Nikotinkonzentration der Lösung entsprechend erhöhten. Zum anderen wurden in jedem Versuch Kontrollinfusionen mit reiner physiologischer Kochsalzlösung durchgeführt, um sicherzustellen, daß die beobachteten Durchblutungsänderungen wirklich Nikotineffekte sind.

Die verwendeten Nikotinbitartratlösungen reagierten schwach sauer. Kontrollversuche mit durch Zusatz von Sodalösung neutral oder schwach alkalisch reagierenden Nikotinlösungen brachten jedoch keine anderen Ergebnisse.

Zur Gerinnungshemmung erhielten die Tiere 0,2 ml/kg Liquemin „Roche“ i. v.

### Ergebnisse

1. In einigen Abbildungen sinkt der Systemdruck nach intraarterieller Nikotininjektion. Dieser Druckabfall wird nicht durch eine gleichzeitige Dilatation der Muskelgefäße hervorgerufen, sondern ist die Folge einer Erregung afferenter nervaler Strukturen in der Extremität durch Nikotin. Diese afferenten Impulse werden in einer späteren Arbeit beschrieben.

2. Reaktion der Hautgefäße. Im Versuch der Abb. 1 wurde Nikotin intraarteriell in die A. femoralis infundiert. Man erkennt, daß

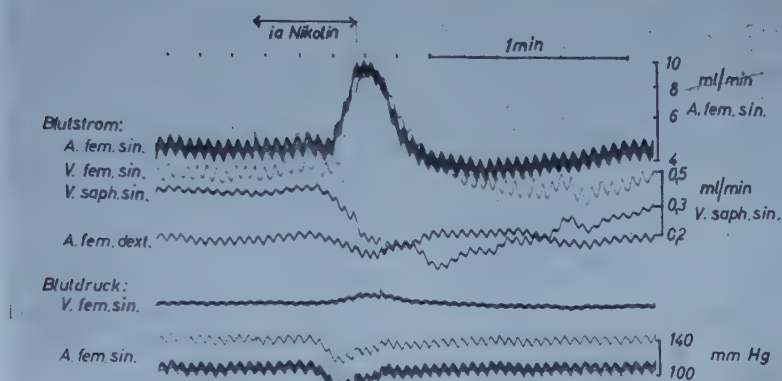


Abb. 1. Katze, 3,5 kg. Absinken der Hautdurchblutung bei Ansteigen der Gesamtdurchblutung nach i. a. Nikotin. Infusionsgeschwindigkeit 0,109 mg/min, -dauer 30", -menge 0,055 mg. Nikotinkonzentration 2,2 mg/% bei einem Ruheblutstrom von etwa 4,5 ml/min. Gezeigt sind Strom in A. femoralis sin. und V. saphena sin., Druck in A. femoralis sin.

mit Wirkungsbeginn die V. saphena vermindert durchblutet wird, während die Gesamtdurchblutung der Extremität, in A. und V. femoralis gemessen, deutlich ansteigt. Dieser Rückgang der Hautdurchblutung unter Nikotin ist ein konstanter Befund. Meist dauert die Drosselung der Hautgefäße etwas länger an als die entsprechenden Reaktionen der Muskelgefäße. Bisweilen folgt dieser Konstriktion auch für ein bis zwei Minuten eine leichte Dilatation.

**Reaktion der Muskelgefäße.** Im Gegensatz zu den Hautgefäßen reagieren die Muskelgefäße anfänglich fast immer mit einer Dilatation. In der Abb. 1 ist zu erkennen, daß trotz der Konstriktion der Hautgefäße die Durchblutung der Gesamtextremität zunimmt. Das ist in diesem Falle nur auf eine Erweiterung der Muskelstrombahn zurückzuführen. Diese Dilatation ist in den allermeisten Fällen nur kurzdauernd; nach Infusionsende sinkt der Blutstrom rasch wieder ab.

Der weitere Verlauf der Kurve hängt von der Dosis des infundierten Nikotins ab. Nach kleinen Dosen fällt die Durchblutung lediglich etwa auf den Ausgangswert ab, größere Dosen hingegen bewirken eine anschließende Konstriktion der Muskelgefäße. Abb. 2 zeigt drei im Abstand von fünf Minuten geschriebene Kurven; der Übergang vom monophasischen Verlauf bei niedriger zum biphasischen Verlauf bei höherer Dosierung ist deutlich erkennbar. Auch nach dieser sekundären Konstriktion stellt sich die Durchblutung rasch wieder auf den Ausgangswert ein.

Die Dosisabhängigkeit der Wirkung bezieht sich nicht auf die Gesamtmenge des infundierten Nikotins, sondern auf dessen jeweilige Konzentration im arteriellen Blut während der Infusionsdauer. Die Schwellenkonzentration, bei der eine leichte Mehrdurchblutung deutlich wird, liegt

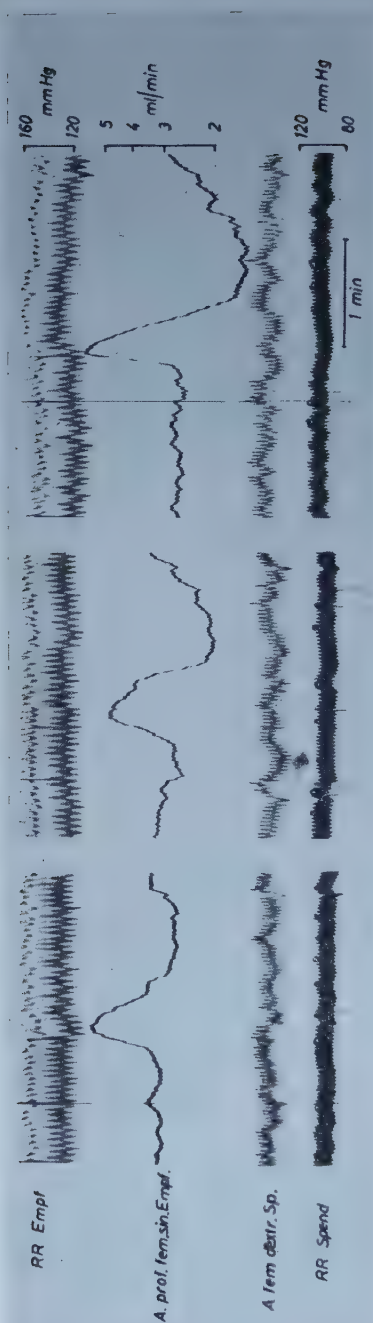


Abb. 2. Spender 2,9 kg, Empfänger 2,3 kg. Gekreuzter Kreislauf, linke Empfängerextremität fremddurchblutet. Übergang von der monophasischen zur biphasischen Reaktion der Muskelgefäße bei steigender Nikotinkonzentration im arteriellen Blut. Drei i. a. Infusionen im Zeitabstand von 5 min. a) 0,043 mg/min, b) 0,109 mg/min, c) 0,306 mg/min. Bei einem Ruheblutstrom von 3 ml/min entsprechen diese Werte Konzentrationen von 1,4, 3,3 und 10 mg%.

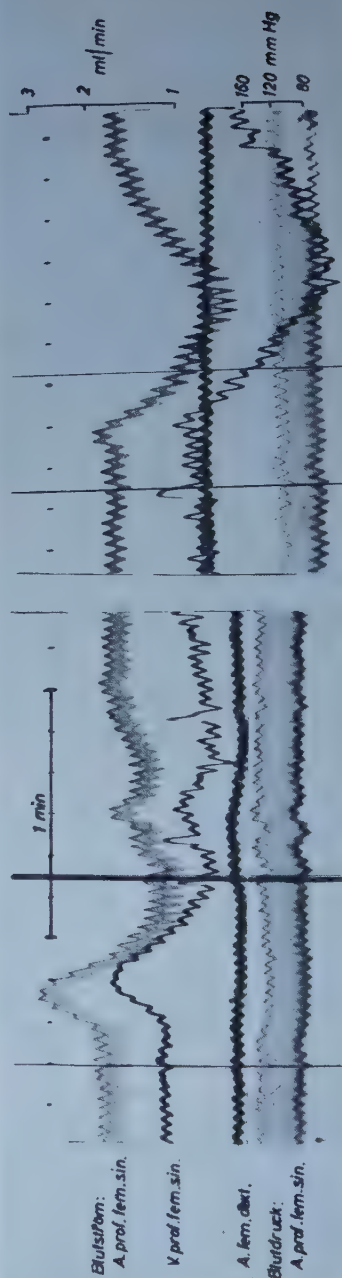
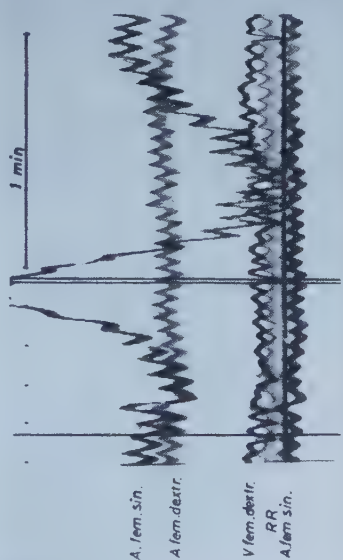
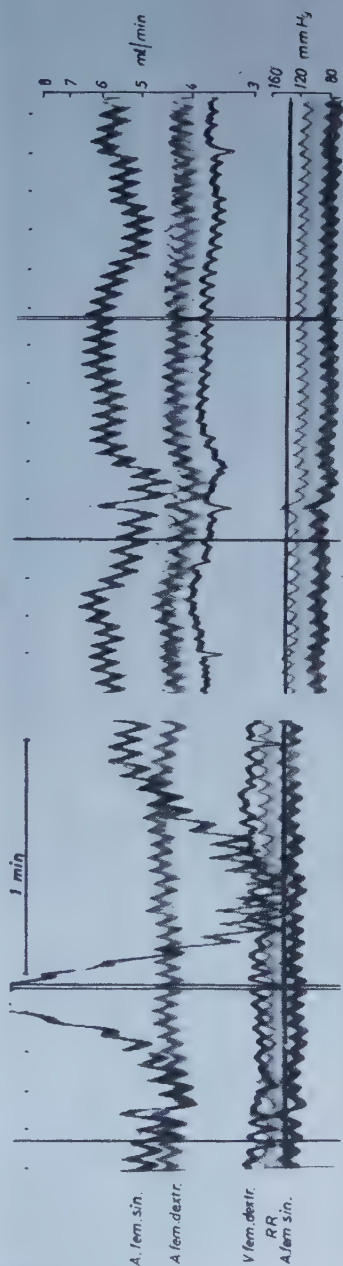
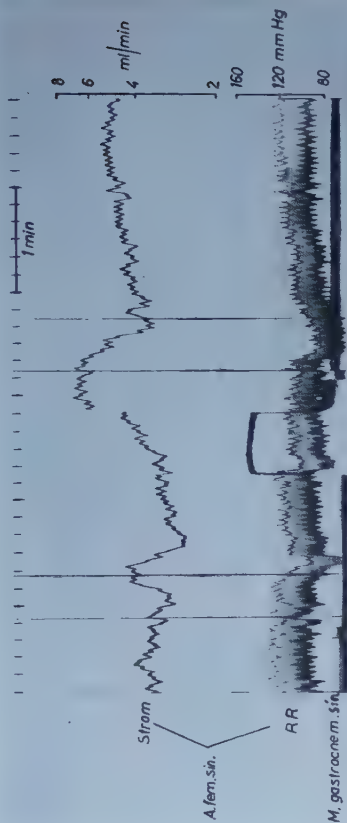




Abb. 3 (oben). Katze 3,8 kg. I. a. Nikotin (0,175 mg/min) vor und nach Durchtrennung des N. ischiadicus. Änderung der Nikotinreaktion bei Nachlassen des konstriktorischen Gefäßtonus (Ruhedurchblutung nach Nervdurchtrennung unverändert trotz Blutdruckabfall. Der scheinbare Anstieg des Stromes in A. fem. dextr. nach Nervdurchtrennung ist ein Kunstprodukt).

Abb. 4. Katze 3,5 kg. I. a. Nikotin (0,525 mg/min) vor und nach Muskelarbeit (Tetanus). Vorwiegend dilatierende Wirkung im Ruhezustand, konstringierende Wirkung während der Hyperämie nach Arbeitsende.

Abb. 5. Katze 3,3 kg. I. a. Nikotin (0,109 mg/min) vor und nach i. a. Hexamethoniumbromid (0,4 mg/kg). Ausbleiben der Nikotinwirkung nach Hexamethonium. Geeicht sind Strom und Druck in A. fem. sin.



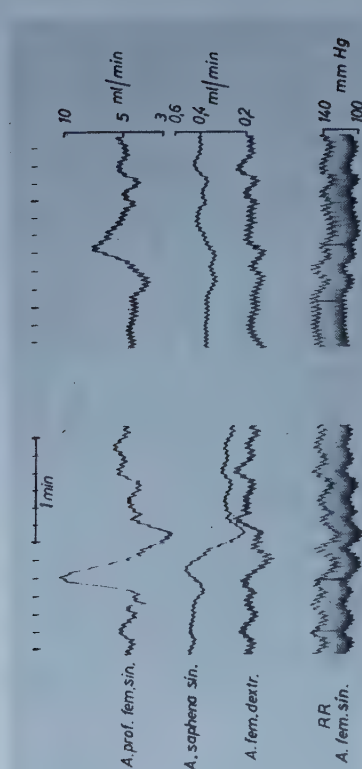


Abb. 6. Katze 2,7 kg. I. a. Nikotin (0,109 mg/min) in A. femoralis sin. vor und nach i. a. Regitin (0,35 mg/kg) in das-  
selbe Gefäß. Ausbleiben der konstriktorischen Nikotinwir-  
kungen auf Haut und Muskelgefäße nach Regitin. Geeicht  
sind Strom in A. profunda fem. sin. und A. saphena sin.  
sowie Druck in A. femoralis sin.

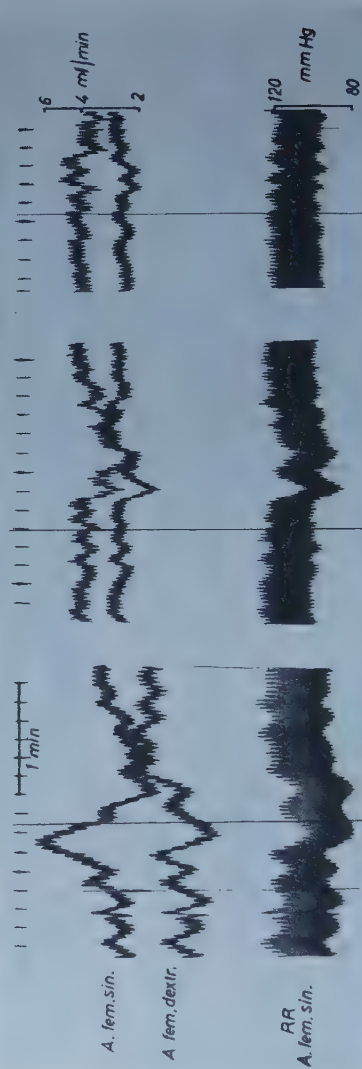


Abb. 7. Katze 2,9 kg. I. a. Nikotin (0,109 mg/min) vor und nach i. a. Atropin (0,2 mg/kg bzw. 0,5 mg/kg). a) vor der ersten Atropingabe, b) nach  
der ersten Atropingabe, c) nach der zweiten Atropingabe. Nach kleiner Atropindosis Ausbleiben der Dilatation bei unveränderter Konstriktion,  
nach Erhöhung der Atropindosis Ausbleiben aller Nikotineffekte.

bei etwa 0,5—1 mg<sup>0</sup>/. Bis zu Konzentrationen von etwa 3—5 mg<sup>0</sup>/ beobachteten wir im allgemeinen reine Mehrdurchblutungen, bei noch höheren Konzentrationen wird der Kurvenverlauf zunehmend biphasisch.

Einfluß des Gefäßtonus auf die Nikotinreaktionen der Muskelgefäße. Die geschilderte Abhängigkeit der Wirkung von der Konzentration wurde zwar in der Mehrzahl der Versuche, jedoch keineswegs regelmäßig beobachtet. Einzelne Tiere reagierten auch auf höhere Nikotinkonzentrationen mit einer reinen Vasodilatation der Muskelgefäße. Umgekehrt wurden in einigen anderen Versuchen schon auf kleinste Nikotindosen Konstriktionen der Muskelgefäße beobachtet. Auffällig war, daß sich bei einer Reihe von Tieren die Reaktionen im Verlaufe ein und desselben Versuches bei gleichen Nikotinkonzentrationen änderten. Meist war dabei gegen Versuchsende die negative Phase viel ausgeprägter als zu Versuchsbeginn. Da die Infusionen jeweils in größerem Zeitabstand vorgenommen wurden, kann dieser Wirkungswandel nicht auf eine Tachyphylaxie zurückgeführt werden. Auch waren die verwendeten Gesamtmengen hierfür zu gering (siehe weiter unten).

Vermutlich wird also die Reaktion der Muskelgefäße auf Nikotin nicht nur durch die Dosis bzw. Blutkonzentration, sondern auch noch durch andere Faktoren bestimmt. Insbesondere liegt nahe, daß der Funktionszustand der Gefäße eine Rolle spielt. Wird doch ein bereits enggestelltes Gefäß eine weitere Konstriktion kaum mehr zulassen, ebensowenig wie ein erschlafftes Gefäß kaum noch stärker erweitert werden kann.

Wir untersuchten deshalb diese Möglichkeit experimentell. Durch Maßnahmen, welche den Gefäßtonus verstärken oder abschwächen, konnten tatsächlich auch die Reaktionen der Muskelgefäße auf Nikotin verändert oder sogar umgekehrt werden.

Abb. 3 zeigt die Wirkung einer Nikotininfusion vor und nach Durchtrennung des N. ischiadicus. Vor der Denervierung ist die Reaktion biphasisch; danach ist eine primäre Mehrdurchblutung fast gar nicht mehr zu erkennen, die folgende Minderdurchblutung dafür um so ausgeprägter. In dieser Art wird die Reaktion jedoch nur dann verändert, wenn vor der Nervdurchtrennung ein wirksamer reflektorischer Gefäßtonus bestand. Der verminderte Gefäßtonus äußert sich in der Abbildung darin, daß der Ruheblutstrom nach Nervdurchtrennung unverändert bleibt trotz Absinken des Systemdruckes. Ähnliche Ergebnisse erhält man, wenn man Nikotin vor und nach tetanischer Muskelreizung infundiert (Abb. 4): vor dem Tetanus wirkt Nikotin vorwiegend gefäßerweiternd, im Stadium der Hyperämie nach Arbeitsende gefäßverengend.

Eine Erhöhung des Tonus läßt sich am besten pharmakologisch durch intraarterielle Infusion von Noradrenalin erreichen. Zusätzlich in das gleiche Gefäß infundiertes Nikotin bewirkt eine starke Gefäßerweiterung ohne jede sekundäre Konstriktion. Vergleichskurven vor und nach der Noradrenalingabe zeigen dagegen einen normalen biphasischen Ablauf der Nikotinreaktion.



Diese Versuche zeigen, wie wichtig der jeweilige Funktionszustand des Muskelgefäßnetzes für die Nikotinreaktion ist. Es ist deshalb auch durchaus verständlich, daß im Verlauf eines Versuches ganz unterschiedliche Reaktionen beobachtet werden können, hängt doch der Tonus der Muskelgefäße auch vom Zustand des gesamten Kreislaufes ab, der wiederum während eines Versuches ganz erheblich schwanken kann.

Einfluß autonom wirksamer Pharmaka auf die Nikotinreaktion. Um zu bestimmen, ob Nikotin die beschriebenen Wirkungen durch direkten Angriff an den Gefäßmuskelzellen oder indirekt durch Beeinflussung peripherer nervaler Mechanismen hervorruft, wurden Versuche angestellt, bei denen die Nikotinreaktion vor und nach intraarterieller Verabfolgung autonom wirksamer Stoffe verglichen wurde.

1. Nikotin. Da Nikotin an der Ganglienzelle bekanntlich ausgesprochen tachyphylaktische Eigenschaften aufweist, wurde untersucht, ob hohe Nikotindosen die Gefäßreaktionen auf neuerlich infundiertes Nikotin abschwächen oder sonstwie verändern können. Wie schon erwähnt, sind hierzu die Dosen, die wir im allgemeinen zur Prüfung der Gefäßreaktionen verwendeten, zu gering; auch wurden sie in zu großem zeitlichen Abstand gegeben. Durch eine intraarterielle Dauerinfusion größerer Nikotinmengen (von ungefähr 0,5 bis zu 3 mg/kg) wird die Nikotinreaktion dagegen deutlich abgeschwächt und schließlich völlig aufgehoben. Dabei werden beide Phasen der Wirkung in gleicher Weise betroffen.

2. Hexamethonium. Ganz ähnliche Ergebnisse erhält man nach intraarterieller Gabe von Hexamethoniumbromid (Abb. 5). Zur Aufhebung der Reaktion sind etwa 0,5 mg/kg erforderlich.

3. Regitin. Die intraarterielle Zufuhr des Adrenolyticums Regitin ändert die Durchblutung von Haut und Muskulatur kaum oder erhöht sie leicht. Ausreichende Mengen heben die Nikotinwirkung auf die Hautgefäße auf. Die primäre Mehrdurchblutung des Muskels bleibt unbeeinflusst, während eine sekundäre Minderdurchblutung nicht mehr auftritt. Durch Regitin werden also alle konstriktorischen Nikotinwirkungen auf die Extremität gehemmt (Abb. 6).

4. Atropin. Intraarteriell infundiertes Atropin ändert die Durchblutungsgröße der Extremität nicht oder kaum. Kleine Atropindosen (bis zu etwa 0,2 mg/kg) hemmen elektiv die Nikotinmehrdurchblutung des Muskels und kehren sie manchmal in eine Minderdurchblutung um. Erhöht man die Atropindosen, so wird in zunehmendem Maße nicht nur die Mehrdurchblutung, sondern auch die Minderdurchblutung gehemmt, so daß schließlich nach hohen Atropindosen gar keine Reaktion mehr zu erkennen ist (Abb. 7).

### *Besprechung der Ergebnisse*

#### *A. Wirkungsbild*

Wir stellten fest, daß Nikotin die Gefäße der Haut stets verengt. Diese Beobachtung stimmt mit den Angaben der Literatur überein. Verschiedene

Autoren untersuchten die lokale Gefäßwirkung von Nikotin an Präparaten mit künstlicher Durchströmung und stellten konstringierende Wirkungen fest. Für den Warmblüter wurden hierbei zumeist Ohren verwendet (*Preobaschensky*, *Nifontow* und *Skrypnik*, 1927; *Mednikian*, 1936; *Richter*, 1938; *Kottegoda*, 1953). Da die verwendeten Schafs- und Kaninchenohren im wesentlichen aus Hautgewebe bestehen, sind die Wirkungen auf Reaktionen der Hautgefäße zurückzuführen. Daß eine lokale Zufuhr von Nikotin die Gefäße der Haut nicht nur am isolierten Organ, sondern auch am Menschen verengt, zeigten *Coon* und *Rothmann* (1940) durch das Abblassen der Haut bei intradermaler Injektion sowie in letzter Zeit *Strömblad* (1959).

Über die lokale Wirkung von Nikotin auf die Skelettmuskelgefäße gibt es nur wenige Untersuchungen. Zwar wurde an der Kaltblüterextremität (*Läwen-Trendelenburgsches* Präparat) wiederholt eine stark konstringierende Nikotinwirkung auf die Extremitätendurchblutung beobachtet (*Handowsky* und *Pick*, 1913; *Haimovici*, 1948), doch wurde die lokale Wirkung auf die Muskelgefäße des Warmblüters bisher nur von *Hilton* (1954) untersucht. *Hilton* beobachtete wie wir, daß kleine Nikotindosen zu einer Dilatation, höhere zu einer nachfolgenden Konstriktion der Muskelgefäße führen. Er betont, daß die Befunde nicht ganz einheitlich seien; höhere Dosen führten bisweilen zu reinen Konstriktionen oder auch Dilatationen. Der Autor meint, daß eine gewisse Abhängigkeit der Reaktion von der Höhe des Blutdrucks besteht: je höher der Druck, desto ausgeprägter ist die konstriktorische Komponente.

Unsere Versuche zeigen, daß der Ausgangstonus von entscheidender Bedeutung für den Ablauf einer Nikotinreaktion ist. Während im allgemeinen mittlere Dosen biphasisch wirken, verursacht die gleiche Dosis, genauer gesagt die gleiche Konzentration (s. oben) im arteriellen Blut bei niedrigem Gefäßtonus (Denervierung, Arbeitshyperämie) eine Konstriktion und bei hohem Gefäßtonus (durch Noradrenalin) eine Dilatation. Unter extremen Bedingungen kann das Alkaloid also gerade entgegengesetzt wirken.

Diese Beziehungen gelten offenbar auch für andere Stoffe mit ambivalenten Wirkungen auf die Muskelgefäße. So erhielten *Burn* und *Dale* (1926) bei niedrigem Initialtonus eine Konstriktion nach intraarteriell gegebenem Histamin, die nach künstlicher Tonuserhöhung in eine Dilatation umgekehrt wurde. *Gottstein*, *Hille* und *Oberdorf* (1955) erklären die unterschiedlichen Ergebnisse verschiedener Untersucher über die Muskelgefäßwirkung von Adrenalin und Noradrenalin teilweise durch die Verschiedenartigkeit der Ausgangslage. Auch für die periphere Kreislaufwirkung des Serotonins wurde die Wichtigkeit des Ausgangstonus betont (*Page* und *McCubbin*, 1953; *Bock*, *Dengler*, *Kuhn* und *Matthes*, 1957).

Aus unseren Beobachtungen wird deutlich, wie wichtig es ist, Untersuchungen über solche rein peripher ablaufende Reaktionen unter möglichst physiologischen Bedingungen durchzuführen. Tiefe Narkose, größere Operationen, künstliche Durchströmung und ähnliche Maßnahmen können

die Ausgangslage so verändern, daß aus den Ergebnissen kaum Rückschlüsse auf die Reaktionen am nur oberflächlich narkotisierten oder am wachen Tier oder am Menschen gezogen werden können.

Es ist zu überlegen, ob die Kreislaufänderungen, die schon nach kleinen intravenösen Nikotindosen oder beim Rauchen einer Zigarette auftreten, wenigstens teilweise durch lokale Nikotinwirkungen auf Haut- und Skelettmuskelgefäße bedingt sein können. Die arteriellen Blutkonzentrationen müßten dann so hoch sein, daß sie in den Größenbereich der von uns beobachteten Schwellenkonzentration von etwa  $0,5\text{--}1\text{ mg}\%$  fielen. Tatsächlich lassen sich nun Blutdruck- und Herzfrequenzänderungen an der Katze schon nach kurzdauernder intravenöser Infusion von  $0,05\text{ mg/kg/min}$  zeigen; das entspricht also einer arteriellen Blutkonzentration von etwa  $0,1\text{ mg}\%$  bei einem Herzminutenvolumen von etwa  $50\text{ ml/kg}$ . Diese Werte liegen also zu niedrig, um für eine lokale Gefäßwirkung in Betracht zu kommen. Ähnliche Dimensionen ergeben sich für die arteriellen Blutkonzentrationen beim Rauchen. Nach den Untersuchungen von *Wenusch* (1939) wird bei mittelstarkem Inhalieren von Zigarettenrauch mit jedem Zug etwa  $0,064\text{ mg}$  Nikotin vom Blut aufgenommen. Eine Inhalation wird etwa das Blut von zwei aufeinanderfolgenden Systolen aufladen. *Wenusch* errechnet so eine kurzfristige Konzentration von  $1:2\,000\,000$  oder  $0,05\text{ mg}\%$  Nikotin im arteriellen Blut. Diesem Wert entspricht  $0,15\text{ mg}\%$  des von uns verwendeten Nikotinbitartrats, wenn man bedenkt, daß  $1\text{ g}$  Nikotinbase  $3,1\text{ g}$  Nikotinbitartrat gleichwertig ist. Falls die Gefäßempfindlichkeit des Menschen gegenüber Nikotin ähnlich der der Katze ist, sind also auch hier die Blutkonzentrationen zu gering, um nennenswerte lokale Gefäßreaktionen in Haut und Muskel auszulösen.

Nach übereinstimmenden Befunden vieler Autoren (Literatur siehe bei *Wynder*, 1955) wird die Haut beim Rauchen vermindert durchblutet, während die Skelettmuskulatur nach neueren Untersuchungen vermehrt durchströmt wird (*Ruef, Bock und Hensel*, 1955). Die Durchblutung dieser Organe wird also beim Rauchen in gleichem Sinne beeinflusst wie bei intraarterieller Verabfolgung kleiner Nikotinmengen. Jene Mechanismen, die beim Rauchen die Durchblutung von Haut und Skelettmuskel verändern (Adrenalinausschüttung, Ganglienreizung usw.), würden somit nach diesen Überlegungen noch durch einen lokalen Angriff von Nikotin unterstützt, falls wirklich einmal beim Raucher entsprechende hohe Blutkonzentrationen erreicht werden sollten.

### B. Wirkungsmechanismus

Die beschriebenen Wirkungen von Nikotin auf Haut- und Skelettmuskeldurchblutung können nur durch einen lokalen Angriff des Alkaloids an Strukturen innerhalb der Extremität erklärt werden. Denn einmal entspricht die Latenzzeit vom Infusionsbeginn bis zum Wirkungseintritt jener Zeit, welche die Lösung braucht, um mit dem Blutstrom in das Kapillargebiet zu gelangen. Zum anderen sind die Ergebnisse dieselben, wenn man Nikotin intraarteriell in die fremddurchblutete Ex-



tremität eines Empfängertieres infundiert, also kein Nikotin in die venöse Strombahn des Empfängertieres gelangen kann und damit die Möglichkeit eines Angriffspunktes außerhalb der Extremität entfällt. Erst bei länger dauernder Infusion sahen wir Änderungen von Blutdruck und Herzfrequenz, wie sie auch bei intravenöser Infusion zu beobachten sind. Da hierdurch aber das Bild der lokalen Wirkung weitgehend überdeckt und verwischt wird, haben wir uns auf die Betrachtung kurzfristiger Wirkungen beschränkt.

Es ist zu überlegen, an welchen Strukturen innerhalb der Extremität Nikotin angreift. Eine direkte Wirkung auf Rezeptoren der glatten Gefäßmuskulzellen ist wenig wahrscheinlich. Denn wir sahen, daß die Nikotinwirkungen durch Hexamethonium und durch hohe Dosen von Nikotin selbst vollständig aufgehoben werden. Diese Tatsache ist aber charakteristisch für die Wirkung von Nikotin auf nervales Gewebe, vor allem auf vegetative Ganglien.

Nun sind Ganglien im Bereich der Extremität zwar verschiedentlich postuliert, jedoch nie bewiesen worden (Literatur siehe bei *Folkow*, 1956). Auf der anderen Seite wurde mehrfach nachgewiesen, daß Nikotin auch nichtganglionäre periphere nervale Elemente beeinflussen kann. Solche Wirkungen wurden an afferenten Strukturen für die Chemorezeptoren des Carotissinus beschrieben (*Heymans, Bouckaert und Dautrebande*, 1931), für sensorische Nervenendigungen in der Haut (*Brown und Gray*, 1948; *Douglas und Gray*, 1953) und für afferente Nervenfasern im Kaninchenohr (*Mietkiewski*, 1956; *Lembeck*, 1957). Es gibt aber auch eine Reihe von Untersuchungen, die für eine Nikotinwirkung an postganglionären efferenten Nervenfasern sprechen. *Raventos* (1935) prüfte die Wirkung von Nikotin auf isolierte Arteriensegmente, *Coon und Rothman* (1940; 1941) auf Schweißabsonderung sowie pilomotorische und vasomotorische Reaktionen der Haut, *Forst* (1943), *Forst und Reiter* (1954; 1956) auf das Katzen- und Aplysienherz, *Hilton* (1954) auf die Gefäße der Katzenextremität. Alle diese Autoren kommen zu dem Schluß, daß Nikotin auf die Endigungen der postganglionären sympathischen und parasympathischen Nerven wirkt. Offenbar ist nach *Konzett und Rothlin* (1953) die spezifisch synaptotrope Wirkung von Nikotin nur ein Sonderfall der allgemein neurotrophen Wirkung. Auch *Ambache und Robertson* (1953) weisen darauf hin, daß verschiedene Arten von Nervenendigungen pharmakologische Eigenschaften besitzen, die bislang als charakteristisch für die autonome Ganglienzelle galten.

Nachdem also aus der Wirksamkeit von Nikotin noch nicht auf das Vorhandensein von Ganglien geschlossen werden darf, die Tatsache der Auslöschbarkeit des Effektes durch Hexamethonium und hohe Nikotindosen aber auf die Beteiligung nervaler Mechanismen hinweist, ist es in der Tat am ehesten denkbar, daß Nikotin im postganglionären Bereich der vegetativen Nerven angreift (s. a. *Forst*, 1943; *Forst und Reiter*, 1954; 1956).

Die Skelettmuskulatur wird nach *Folkow* und *Uvnäs* (1948) vasomotorisch durch konstriktorische adrenergische sowie durch dilatatorische cholinergische Fasern innerviert. Beide Faserarten gehören dem sympathischen System an, werden also im Grenzstrang umgeschaltet. Falls Nikotin nun an den Enden dieser Fasern angreift, müssen sich die dadurch ausgelösten Effekte durch spezifisch adrenolytische und cholinolytische Stoffe hemmen lassen. Unsere Versuche zeigen, daß Regitin die konstringierenden Nikotinwirkungen sowohl auf die Haut- als auch auf die Muskelgefäße aufhebt, während es die dilatierende Wirkung auf die Muskelgefäße nicht beeinflusst. Regitin blockiert die Wirkung adrenergischer Stoffe an der glatten Gefäßmuskelzelle (*Gottstein* und *Hille*, 1955). Es hat somit den Anschein, als ob Regitin nicht die Freisetzung adrenergischer Stoffe, sondern deren Wirksamkeit an der Effektorzelle verhindert.

An Strukturen, aus denen Nikotin die adrenergischen Stoffe freisetzen kann, kommen neben den konstriktorischen Nervenendigungen noch chromaffine Zellen in der Gefäßwand in Frage. Das Vorkommen und die Bedeutung solcher Zellen ist aber noch sehr umstritten (*Burn* und *Rand*, 1958).

Nach unseren Versuchen hebt Atropin die dilatierenden Nikotinwirkungen auf die Muskelgefäße auf oder kehrt sie in konstringierende um. Wie Regitin an adrenergischen, so unterbricht Atropin die Reizübertragung an cholinergischen Nervenendigungen. Wahrscheinlich werden durch Nikotin auch die postganglionären dilatierenden cholinergischen Fasern erregt.

Die Tatsache, daß Atropin in hohen Dosen auch die konstringierenden Nikotinwirkungen hemmt, spricht nicht unbedingt gegen diese Auffassung. Es ist bekannt, daß hohe Dosen von Atropin nicht mehr spezifisch die muscarinartigen Effekte von Acetylcholin und ähnlich wirkenden Stoffen blockieren, sondern auch andere Übertragungsmechanismen. So beschrieben *Bunsel* (1940) und *Burn* und *Dutta* (1948), daß Atropin in höheren Dosen sogar die konstringierenden Wirkungen von Adrenalin auf die Hundeextremität bzw. auf das Kaninchenohr aufheben kann.

Unsere Versuche lassen sich am besten so deuten, daß Nikotin sowohl dilatierende cholinergische als auch konstringierende adrenergische Nervenfasern erregt. Die vasodilatierenden Fasern scheinen nikotinempfindlicher zu sein, da kleine Dosen im Muskelgefäßgebiet vorwiegend dilatierend wirken. Durch mittlere Dosen werden beide Faserarten erregt, wodurch ein biphasisches Wirkungsbild entsteht. Hohe Dosen lähmen die Nervenfasern gegenüber nachfolgend verabreichtem Nikotin.

#### Zusammenfassung

An Katzen wurde die Durchblutung von Skelettmuskel und Haut mit Thermistoren bestimmt und die Durchblutungsänderungen beobachtet, die durch intraarteriell infundiertes Nikotin verursacht werden.

Die Hautdurchblutung wird durch Nikotin stets gedrosselt. Die Wirkung auf die Skelettmuskeldurchblutung ist komplex: kleine Dosen erweitern gewöhnlich die Muskelgefäße, während mittlere Dosen eine biphasische Reaktion mit primärer Erweiterung und sekundärer Verengung hervorrufen.

Die Reaktion der Muskelgefäße hängt nicht nur von der Dosis, sondern auch von der Ausgangslage ab. Durch Maßnahmen, welche den Gefäßtonus verändern, konnte gezeigt werden, daß Nikotin bei niedrigem Initialtonus vorwiegend verengernd und bei hohem Tonus vorwiegend erweiternd wirkt.

Durch Vorbehandlung des Gefäßgebietes mit Hexamethonium oder mit Nikotin selbst in hohen Dosen werden die Wirkungen nachfolgend infundierten Nikotins aufgehoben, Regitin hemmt die konstringierenden Nikotineffekte, während Atropin die dilatierenden Wirkungen aufhebt.

Aus diesen Beobachtungen wird geschlossen, daß Nikotin die Durchblutung indirekt durch Reizung nervaler Strukturen beeinflusst. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um postganglionäre sympathische Nervenfasern und zwar um adrenergische mit konstringierender Wirkung sowie um cholinergische mit dilatierender Wirkung.

Die Schwellendosis, durch die lokale Gefäßreaktionen gerade ausgelöst werden, ist höher als diejenige, durch die bei intravenöser Infusion bereits Blutdruck- und Herzfrequenzänderungen verursacht werden. Lokale Gefäßwirkungen von Nikotin in Haut und Skelettmuskel spielen deshalb für Kreislaufänderungen bei niedrigen, intravenös verabfolgten Nikotindosen oder beim Inhalieren von Zigarettenrauch wahrscheinlich nur eine geringe Rolle.

#### Summary

When injected intraarterially Nicotine causes a constriction of skin vessels and a dilation of muscle vessels which is followed by a secondary constriction when larger doses are applied. The effect, too, depends on the vessel tone before the injection. The dilating effects are abolished by Atropine, the constricting by Regitine. After previous injections of Hexamethonium and of sufficient amounts of Nicotine itself no effects occur. Probably Nicotine acts upon the endings of sympathetic vasomotor fibres. Nicotine concentrations in blood after smoking seem to be too small to evoke the peripheral effects.

#### Résumé

Lors d'une infusion intraartérielle, la Nicotine provoque une constriction des vaisseaux de la peau aussi qu'une dilatation des vaisseaux du muscle strié, suivie d'une constriction secondaire en cas d'utilisation de doses plus fortes. Le tonus initial est important pour la forme de la réaction. Les effets constrictifs sont entravés par la Régitine, les effets dilatateurs par l'Atropine. Après un traitement préparatoire avec de l'Hexamethonium et avec des doses suffisantes de la Nicotine même, aucun effet ne se produit. La Nicotine attaque vraisemblablement les terminaisons des fibres nerveuses sympathiques vasomotrices. La concentration de la Nicotine dans le sang lorsque l'on fume paraît trop insignifiante pour déclencher ces réactions périphériques.

#### Schrifttum

Ambache, N. u. P. A. Robertson, Brit. J. Pharmacol. 8 (1953): 147 — Bock, K. D., H. Dengler, H. M. Kuhn u. K. Matthes, Aep. 230 (1957): 257 — Brown, G. L. u. J. A. B. Gray, J. Physiol. 107 (1948): 306 — Brücke, F. v., Wien. Klin. Wschr. 1949: 555 — Bunsel, C. J., J. Pharmacol. 69 (1940): 128 — Burn, J. H. u. H. H. Dale, J. Physiol. 61 (1926): 185 — Burn, J. H. u. N. K. Dutta, Brit. J. Pharmacol. 3 (1948): 354 — Burn, J. H. u. M. J. Rand, Brit. Med. J. 1958:



- 903 — Coon, J. M. u. S. Rothman, J. Pharmacol. **68** (1940): 301 — Dörner, J., Pflügers Arch. **262** (1956): 265 — Douglas, W. W. u. J. A. B. Cray, J. Physiol. **119** (1953): 118 — Felix, W. u. H. Groll, Zschr. Biol. **106** (1953): 208 — Felix, W., Zschr. Biol. **108** (1955): 121 — Felix, W. u. F. W. Bremer, Zschr. Biol. **109** (1957): 102 — Folkow, B. u. B. Uvnäs, Acta Physiol. Scand. **15** (1948): 389 — Folkow, B., Physiol. Rev. **35** (1955): 629 — Forst, A. W., Arch. exper. Path. Pharmacol. **201** (1943): 262 — Forst, A. W. u. M. Reiter, J. Pharmacol. Exper. **110** (1954): 18 — dies., XX. Internat. Physiol. Congr., Brüssel 1950, Abstracts S. 301 — Gottstein, U., H. Hille u. A. Oberdorf, Pflügers Arch. **261** (1955): 78 — Gottstein, U. u. H. Hille, Zschr. Kreisl.forsch. **44** (1955): 433 — Haimovici, H., Proc. Soc. Exper. Biol. Med. **68** (1948): 516 — Handowsky, H. u. E. P. Pick, Aepp **71** (1913): 89 — Heymans, C., J. J. Bouckaert u. L. Dautrebande, Arch. internat. pharmacodyn. therap. **40** (1931): 54 — Hilton, S. M., J. Physiol. **123** (1954): 289 — Konzett, H. u. E. Rothlin, Experientia **9** (1953): 405 — Kottegoda, S. R., Brit. J. Pharmacol. **8** (1953): 156 — Kuschinsky, G. u. R. Hotovy, Klin. Wschr. **22** (1943): 649 — Lembeck, F., Aepp **230** (1957): 1 — Mednikian, G. A., Arch. internat. pharmacodyn. therap. **54** (1936): 376 — Mietkiewski, E., Arch. internat. pharmacodyn. therap. **104** (1956): 373 — Preobaschensky, A. M., A. P. Nifontow u. A. I. Skrypnik, Aepp **122** (1927): 198 — Raventos, J., Compt. rend. Soc. biol. **118** (1935): 1016 — Richter, R., Aepp **190** (1938): 280 — Ruef, J., K. D. Bock u. H. Hensel, Zschr. Kreisl.forsch. **44** (1955): 272 — Straub, W., Aepp **185** (1937): 456 — Strömblad, B. C. R., Brit. Med. J. **1959**: 484 — Wenusch, A., Der Tabakrauch. Bremen 1939 — Wynder, E. L., The Biologic Effects of Tobacco. Boston 1955.

*Aus dem Forschungsinstitut Gastein in Bad Gastein der Österr. Akademie der Wissenschaften (Mitt. Nr. 184) und dem Balneologischen Institut der Universität in Innsbruck*

## **Der Einfluß kleiner Dosen Radium-Emanation auf das haemopoetische System und die Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse der weißen Maus**

*Von Otto Henn \**

Schon die ersten Therapieversuche, die im Thermalstollen von Bockstein/Bad Gastein vom Forschungsinstitut Gastein der Österreichischen Akademie der Wissenschaften (Leiter: Univ.Prof. Dr. F. Scheminzky) vor nun zehn Jahren durchgeführt wurden, gaben zu Überlegungen Anlaß, die eine theoretische Begründung dieser Therapie zum Ziele hatten. Handelt es sich doch bei dieser um ein komplexes Geschehen, bei dem wenigstens drei physikalisch meßbare Komponenten beteiligt sind: eine hohe Lufttemperatur, die vom Mundloch bis zu den Therapiestationen allmählich auf 41,5° C ansteigt, hohe relative Feuchtigkeit zwischen 90 und 100 % und eine mittlere Radonkonzentration von 3,2—6,2·10<sup>-9</sup> C/Liter Luft (Scheminzky<sup>1</sup>). Eine Darstellung der physikalischen Verhältnisse findet sich bei E. Pohl und J. Pohl-Rüling<sup>18</sup>.

Die günstigen Ergebnisse, welche an einem großen ambulanten Krankengut erhalten und auch an einer unter stationären Verhältnissen kontrollierten Patientenzahl bestätigt wurden (Sonderstation der Med. Univ.-Klinik Innsbruck im Badehospiz, Vorstand: Univ.Prof. Dr. A. Hittmair<sup>2</sup>), verstärkten naturgemäß das Bedürfnis nach einer theoretischen Begründung dieser vorerst empirisch erhaltenen Befunde. Da zahlreiche Versuche verschiedener Autoren ergeben hatten, daß die Alphastrahlung Änderungen im biologischen Geschehen hervorzubringen vermag, war es naheliegend, in der bei dieser Therapie mitwirkenden Radium-Emanation einen, vielleicht den wesentlichen Wirkfaktor zu suchen. Bereits 1949 hat ein Arbeitskreis des Forschungsinstitutes Gastein die Hypothese vertreten, daß es durch Radium-Emanation zu einer Anregung endokriner Drüsen mit einer verstärkten Tätigkeit dieser Organe kommt, wobei besonders

---

\* Herrn Univ.Prof. Dr. F. Scheminzky zum 60. Geburtstag gewidmet.

das Hypophysen-Nebennierenrinden-System (Hy-NNR-System) zu berücksichtigen ist. Diese Annahme wurde durch die Erfahrungen mit der um dieselbe Zeit aufgekommene ACTH- und Cortisontherapie bestärkt, da sich eine auffallende Übereinstimmung dieser Hormonwirkung mit jener der Stollenkur und deren Indikationen ergab<sup>3</sup>.

Da auch das Problem der Strahlenbelastung bzw. eines eventuell möglichen Strahlenschadens einer dringenden Klärung bedurfte, wurden in den letzten Jahren umfangreiche Tierexperimente durchgeführt. In der nachfolgenden Arbeit soll über drei Versuchsreihen berichtet werden, die den Einfluß therapeutisch verwendeter Dosen Radium-Emanation auf das haemopoetische System sowie die NNR von Versuchstieren (Vt) zum Ziele hatten.

### Methodik

#### Versuch I

Aufenthalt der Tiere im Thermalstollen Bockstein/Bad Gastein, Stollentemperatur 23° C, relative Feuchtigkeit 90–95 %, Radium-Emanation  $1,8 \cdot 10^{-9}$  C/Liter Luft. Verwendet wurden 12 weiße männliche Mäuse, Gewicht 25 g im Mittel sowie 17 Kontrolltiere (Kt) unter gleichen Umweltbedingungen, jedoch ohne Radium-Emanation. Versuchsdauer 32 Tage. Kt und Vt wurden nach Versuchsschluß mit Äther narkotisiert und mittels Herzschnitt gleichzeitig getötet. Es entfällt damit eine unterschiedliche Streßsituation. Die Kammerwerte wurden durch Entnahme von Herzblut ermittelt; die Differentialzählung erfolgte aus dem Schwanzblut der lebenden Maus. Die Knochenmarksausstriche wurden aus dem Femur entnommen; die Milzausstriche wurden als Quetschpräparate hergestellt.

#### Versuch II

Dieser Versuch wurde in einem emanationshaltigen Stollen bei Weißenstadt im Fichtelgebirge ausgeführt. Die Emanationskonzentration betrug  $14,5 \cdot 10^{-9}$  C/Liter Luft, die Temperatur 7,8° C, die relative Feuchtigkeit rund 85 %. Verwendet wurden 9 Kt und 9 Vt mit einem Gewicht von 25 g. Die Versuchsdauer betrug 28 Tage.

Versuch III fand im Radon-Raum-Inhalatorium des Physiologischen und Balneologischen Institutes der Universität Innsbruck (Vorstand: Univ.Prof. Dr. F. Scheminzy) statt. Der Emanationsgehalt der Luft wurde mit Hilfe eines Radiumpräparates hergestellt. Zur Verwendung gelangten 5 mg Radium in Form der Hahnschen Masse, welches in einer Waschflasche unter Wasser aufbewahrt wurde. Während der Versuchsdauer wurde in diese Waschflasche mit Hilfe einer Aquariumpumpe ein ständiger Luftstrom durchgeblasen. Ein in der Nähe aufgestellter Tischventilator sorgte zusätzlich für eine gleichmäßige Verteilung der Emanation in der Raumluft. Mit Hilfe dieser Apparatur konnte dauernd ein Emanationsgehalt von  $5 \cdot 10^{-9}$  C/Liter Luft aufrecht erhalten werden, der täglich gemessen wurde und nur unwesentliche Schwankungen zeigte. Mittels einer Luftschleuse konnte ein Emanationsverlust während des Betretens des Raumes vermieden werden.

Verwendet wurden 12 Vt und 9 Kt, die Versuchsdauer betrug 24 Tage.

Die regelmäßigen Emanationsmessungen während aller drei Versuchsreihen wurden vom Leiter der Isotopenabteilung des Innsbrucker Physiologischen und Balneologischen Institutes, Dr. E. Pohl durchgeführt, dem ich hierfür zu großem Dank verpflichtet bin.



## Ergebnisse

## 1. Blut (s. Tab. 1)

Die Erythrozytenzahl/mm<sup>3</sup> bleibt in Versuch I ohne Änderung, in Versuch II und III steigt sie von 5,23 bzw. 5,31 auf 5,90 und 6,65 an. Ebenso nimmt der Haemoglobingehalt zu. Die Leukozyten zeigen in allen drei Versuchen eine abnehmende Tendenz. Wie sich jedoch aus anderweitigen Versuchen ergibt, bei welchen die Tiere bis zu drei Monaten mit Radium-Emanation beatmet wurden, ist dieser Befund bedeutungslos. Wir haben sowohl Leukozytenzu- als auch -abnahmen gesehen, eine Gesetzmäßigkeit konnte in dieser Beziehung nicht gefunden werden.

Tabelle 1

## Vergleich der Blutwerte der Kontroll- und Versuchstiere

Mittelwerte der ausgezählten Präparate

		Versuchsdauer	Zahl d. Tiere	Absolute werte				%		Quotient	
				Ery	Leuko	Ly	Gr	Ly	Gr	Mono	Ly/Gr
Versuch I	Tage	Kt 17		7,90	7000	5250	1645	75,0	23,5	1,5	3,19
		32 Vt 12		7,85	6700	3651	2924	54,5	43,5	2,0	1,25
Versuch II		Kt 9		5,23	5100	3774	1250	74,0	24,5	1,5	3,02
		28 Vt 9		5,90	4300	1978	2236	46,0	52,0	2,0	0,9
Versuch III		Kt 14		5,31	5460	3876	1501	71,0	27,5	1,5	2,6
		10 Vt 9		—	—	—	—	61,0	37,0	2,0	1,7
		24 Vt 14		6,65	3910	2600	1231	66,5	31,5	2,0	2,1

Ery = Erythrozyten; Leuko = Leukozyten;

Ly = Lymphozyten; Gr = Granulozyten; Mono = Monozyten

Im Differentialblutbild ist in allen drei Versuchen eine deutliche absolute und relative Lymphozytenabnahme festzustellen, die in Versuch III am geringsten zum Ausdruck kommt. Die Granulozyten (Stab-, Segmentkernige und sog. Übergangsformen, wie sie bei Mäusen und Meerschweinchen vorkommen) nahmen in Versuch I und II sowohl absolut als auch relativ, in Versuch III hingegen nur relativ zu. Dementsprechend nimmt der Ly/Gr-Quotient von 3,19 bzw. 3,02 auf 1,25 bzw. 0,9 (Versuch I und II) ab. In Versuch III sinkt der Ly/Gr-Quotient nach 10 tägiger Versuchsdauer zwar nur von 2,6 auf 1,7 ab, steigt dann wiederum nach 24 Tagen auf 2,1 an. Die statistische Analyse des Versuches III hat aber trotzdem ergeben, daß die zu beobachtende relative Lymphozytenabnahme und Zunahme der Granulozyten nach einer Versuchsdauer von 10 Tagen als hoch signifikant anzusprechen ist, aber auch noch nach 24 Tagen als signifikant bezeichnet werden kann. Dabei hat sie noch ein Ergebnis gezeitigt, welches bisher außer Betracht geblieben ist: da es sich bei den Vt nicht um Tiere eines Inzuchtstammes gehandelt hat, ist das Tiermaterial vor

Versuchsbeginn blutbildmäßig gesehen, inhomogen. Nach 10- bzw. 24-tägiger Versuchsdauer werden die Blutbilder jedoch ausgesprochen homogener. Es scheint die Annahme berechtigt, daß Tiere mit verschiedener Ausgangslage auf den Strahlenreiz gerichtet reagieren. Dieser Befund bedarf einer nochmaligen Kontrolle, die diesbezüglichen Versuche sind im Gange\*.

## 2. Knochenmark (s. Tab. 2 und 4)

Bei den Vorstufen der Knochenmarkszellen (Myeloblasten bis einschließlich Jungkernige) ergeben sich zwischen Kt und Vt in allen 3 Versuchsreihen keine prozentuellen Verschiebungen. Die stabförmigen Zellen

Tabelle 2

**Vergleich der Knochenmarksbefunde der Kontroll- und Versuchstiere**  
Mittelwerte der ausgezählten Präparate in %

	Versuchsdauer	Zahl d. Tiere	Ly *)	Granulopoese	Mesenchymzellen	Erythropoese	Quotient Ly/Gr
Versuch I	Tage	Kt 11	38,5	35,5	18,5	7,5	1,08
	32	Vt 8	20,5	60,5	14,0	5,0	0,34
Versuch II		Kt 9	40,0	38,5	16,0	5,5	1,03
	28	Vt 9	18,0	66,0	13,0	3,0	0,27
Versuch III		Kt 9	23,0	52,5	19,5	5,0	0,47
	24	Vt 14	8,0	64,5	24,5	3,0	0,12

\*) Lymphozyten

nehmen in Versuch I und II zu, in Versuch III ab, die reifen segmentförmigen steigen bei den Vt im Differentialbild prozentuell in allen Versuchen stark an, ebenso die sog. Übergangsformen. Umgekehrt verhalten sich die Lymphozyten, die signifikant vermindert gefunden werden. Die Retikulozyten sind uncharakteristisch bzw. zahlenmäßig kaum verändert, die Erythropoese ist geringfügig vermindert bzw. erscheint unauffällig. Pathologische Zellformen kommen nicht zur Beobachtung.

## 3. Milz (s. Tab. 3)

Die Auszählung der Milzpräparate weist ähnliche Ergebnisse wie die der Knochenmarksausstriche auf, doch nicht in so ausgeprägter Weise.

Zusammenfassend kann daher gesagt werden, daß es während einer 3- bis 4wöchigen Beatmung mit Radium-Emanation im haemopoetischen System der weißen Maus zu einem deutlichen Absinken der Lymphozyten kommt, das sich im Knochenmark am stärksten bemerkbar macht.

\* Herrn Doz. Dr. E. Olbrich, Histolog. Institut der Univ. Innsbruck, Vorstand: Univ. Prof. Dr. Dr. G. Sauser, bin ich für die Durchführung der statistischen Berechnungen zu großem Dank verpflichtet.

Tabelle 3

**Vergleich der Milzbefunde der Kontroll- und Versuchstiere**

Mittelwerte der ausgezählten Präparate in ‰

	Versuchs- dauer	Zahl d. Tiere	Ly	Granulo- poese	Pulpa- zellen	Erythro- poese	Quotient Ly/Gr
Versuch I	Tage	Kt 9	40,5	12,5	41,0	6,0	3,24
	32	Vt 8	38,0	22,5	37,5	2,0	1,68
Versuch II		Kt 9	39,0	15,0	42,5	3,5	2,60
	28	Vt 9	27,0	23,0	48,0	2,0	1,18
Versuch III		Kt 5	40,5	11,0	45,0	3,5	3,68
	24	Vt 14	20,0	15,5	63,5	1,0	1,29

Tabelle 4

**Vergleich der Knochenmarksbefunde der Kontroll- und Versuchstiere**

		Versuch I		Versuch II		Versuch III	
		Kt	Vt	Kt	Vt	Kt	Vt
		‰	‰	‰	‰	‰	‰
Vorstufen *)	.....	1,5	2,5	1,5	2,0	4,0	3,5
Stab.	.....	7,5	11,0	3,0	14,5	14,5	8,5
Seg.	.....	14,0	24,0	16,0	23,5	19,5	37,5
Übfg.	.....	10,5	22,0	16,0	22,5	12,0	11,0
Eo	.....	1,0	0,5	1,0	1,5	1,0	2,0
Mono	.....	1,0	0,5	1,0	2,0	1,5	2,0
Ly	.....	38,5	20,5	40,0	18,0	23,0	8,0
Mesenchymz.	.....	19,5	14,0	16,0	13,0	19,5	24,5
Ery 1—5	.....	6,5	5,0	5,5	3,0	5,0	3,0

\*) Myeloblasten, Promyelozyten, Myelozyten, Metamyelozyten, Jungkernige

Es ist dabei gleichgültig, ob die Tiere der Luft des Bockstein- oder des Weißenstädter Stollen oder schließlich der im künstlichen Emanatorium ausgesetzt gewesen waren. Die Befunde sind qualitativ gleichartig und quantitativ nur gering verschieden.

*Besprechung der Ergebnisse*

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war ein dreifaches. Es sollten einmal Anhaltspunkte für die Arbeitshypothese gewonnen werden, daß eine Wirkung der Stollentherapie u. a. über eine Aktivierung der Hy-NNR-Achse erfolgt. Weiters sollte der Nachweis erbracht werden, daß tatsächlich die in der Stollenluft vorhandene Radium-Emanation als der hierfür wirksame Faktor angesehen werden muß; denn es wäre immerhin denkbar, daß außer der gleichzeitig im Stollen auf natürliche Weise vor-



kommenden hohen Temperatur und Feuchtigkeit, die eine dosierbare Hyperthermiebehandlung ermöglichen, noch weitere, aber unbekannte Faktoren wirksam sein könnten, wobei unter Umständen der Radium-Emanation eine nur unwesentliche Rolle zukäme; da alle tierexperimentellen Untersuchungen ohne Überwärmung durchgeführt wurden (Lufttemperatur 23° C), kann bei Durchsicht der Ergebnisse der Einfluß der Temperatur außer Betracht gelassen werden. Und zum dritten war die Möglichkeit gegeben, einen Beitrag zum Problem der Toleranzdosis für Radium-Emanation zu leisten; die Ergebnisse dieser letzten Fragestellung werden andernorts berichtet<sup>4</sup>.

Der Einwand, daß Befunde, die bei unterschiedlicher Emanationskonzentration und verschieden langer Versuchsdauer verglichen wurden, kann entkräftet werden. Anderweitige, unter verschiedenen Bedingungen durchgeführte Untersuchungen haben ergeben: 1. eine außerordentlich rasch einsetzende und monotone Reizbeantwortung des haemopoetischen Systems der Vt auf den Strahlenreiz. 2. Eine weitgehende Unabhängigkeit der Ergebnisse von der Höhe der Emanationskonzentration innerhalb der verwendeten Dosierungen. 3. Eine weitgehende Unabhängigkeit von der Zeitdauer der Bestrahlung innerhalb eines Zeitraumes von 1 bis 12 Wochen.

Für den Menschen ist bei exogener Zufuhr von ACTH- oder NNR-Hormonen sowie für die gesteigerte Funktion der NNR der Abfall der eosinophilen Zellen in Blut und Knochenmark charakteristisch. Wir konnten schon vor Jahren zeigen, daß es beim Patienten durch eine Stolleneinfahrt zu einem typischen Eosinophilenabfall kommt, der von der Hyperthermie unabhängig ist. Haus<sup>5</sup> hat diesen Befund an umfangreichen Untersuchungen bestätigt. Für Mäuse, Ratten usw. ist der Abfall der Lymphozyten als Ausdruck einer gesteigerten NNR-Tätigkeit charakteristisch<sup>6, 7</sup>. Sowohl in Versuch I (Böckstein-Stollen) als auch in Versuch II (Stollen Weissenstadt) ist der Lymphozytensturz deutlich nachweisbar. Daß jedoch tatsächlich die Radium-Emanation auf dem Umweg über das Hy-NNR-System durch die vermehrte Hormonausschüttung diesen Lymphozytenabfall bewirkt, ergibt sich aus Versuch III, bei welchem nur die der Atemluft künstlich beigesetzte Emanation auf die Vt einwirken konnte, wobei ebenfalls dieselben Ergebnisse erzielt wurden.

Es liegt eine Reihe von experimentellen Befunden über die Aktivierung des Hy-NNR-Systems im Stollen vor: die progressive Transformierung der NNR im Sinne *Tonuttis*, die mit einer verstärkten Aktivität des Organs verbunden ist<sup>8</sup>; die gesteigerte 17-Ketosteroid- und Dehydro-Iso-Androstersonausschüttung im Verlauf einer Stollenkur<sup>5</sup>; Verminderung des Chloridgehaltes im Schweiß, wie er auch für NNR-Extrakte und ACTH typisch ist<sup>8, 9</sup>; Verkürzung der Blutungs- und Gerinnungszeit, wie sie ebenfalls im Verlaufe von Cortisonbehandlungen auftritt und die dem Einfluß der Hypophyse unterliegt<sup>10</sup>; wenn man sich der Ansicht jener Autoren anschließt, die den adrenocorticotropen und NNR-Hormonen einen desensibilisierenden Effekt zusprechen, müssen auch die Ergebnisse von *Semenitz*<sup>10</sup> beachtet werden. *Semenitz* stellte fest, daß bei gegen Pferdeserum sensibilisierten Meerschweinchen durch den Aufenthalt der Tiere im Thermalstollen oder im Emanatorium des Innsbrucker

Physiol. und Balneol. Institutes, die anaphylaktische Reaktion nach Schultz-Dale beim überwiegenden Teil der Vt atypisch verläuft, bzw. nicht mehr auflösbar ist, was ebenfalls als desensibilisierender Effekt aufzufassen wäre.

Der Annahme, daß es sich bei radioaktiven Kuren um eine Stimulierung des Hy-NNR-Systems durch Radium-Emanation handelt, stimmen gerade in jüngster Zeit italienische und französische Autoren bei. Nach *Consigli* und *Guglielmi*<sup>11</sup> sowie *Malcovati*<sup>12</sup> beruht die Heilwirkung radioaktiver Wässer auf der Aktivierung dieses Systems. *Canel*, *Engelhard* und *Schremm*<sup>13</sup> konnten die progressive Transformation der NNR unter dem Einfluß radioaktiver Wässer bei der Ratte experimentell bestätigen, wobei auch der Hypophysenvorderlappen eine Vermehrung der basophilen Zellen, die als Bildungsstellen für das corticotrope Hormon angesehen werden, zeigte; *Guglielmi* und Mitarbeiter<sup>14</sup> betonten ebenfalls die Bedeutung, die bei radioaktiven Kuren der Funktion der NNR zukomme. Die Autoren führen an, daß die Gelenksentzündungen der experimentell erzeugten Formaldehyd-Arthritis beim Kaninchen durch die Behandlung der Vt mit radioaktivem Schlamm weitgehend verhindert werden konnten, während sie bei den adrenaletomierten Tieren unwirksam war. Auch *Louvel*<sup>15</sup> sieht den Angriffspunkt der Heilwirkung radioaktiver Wässer in der hypophyso-thalamischen Region. *Roman Y Rouyer*<sup>16</sup> ist der Ansicht, daß „radioaktive Dämpfe, die durch Radon bestimmt sind, einen intensiven Reiz für den Vorderlappen der Hypophyse und die Nebennieren darstellen“. Er fand beim Patienten nach Trinken von radioaktivem Wasser (200 nC Radon in  $\frac{1}{2}$  Liter destilliertem Wasser) eine Retention der Chloride im Harn, vermehrte Ausscheidung von Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin und 17-Ketosteroide sowie eine Eosinopenie im Blutbild.

Nach dem heutigen Stand unseres Wissens kann angenommen werden, daß in der biologischen Wirkungsweise ionisierender Strahlung keine qualitativen, sondern lediglich quantitative Unterschiede bestehen, die auf der verschiedenen starken Ionisationsdichte beruhen. Es kann daher folgerichtig auf die Untersuchungsergebnisse an Mensch und Tier hingewiesen werden, die mit kleinen Dosen Röntgen- und Gammastrahlen durchgeführt wurden und jenen der Alphastrahlung von Radium-Emanation analog sind. *Price*<sup>17</sup> hat bereits 1948 als Erklärung dafür einen von der NNR ausgehenden Effekt angenommen. Inzwischen sind diese Befunde von zahlreichen Autoren nachgeprüft und bestätigt worden. Das Ergebnis unserer Untersuchungen dürfte aufgezeigt haben, daß die therapeutisch verwendeten Dosen von Radium-Emanation eine funktionssteigernde Wirkung auf die NNR ausüben, worin ein wesentlicher Faktor der Erklärung der Therapieerfolge radioaktiver Wässer oder Inhalationen zu erblicken ist.

#### Zusammenfassung

Es wird nachgewiesen, daß es durch Radium-Emanation zu Blutbildveränderungen im Blut, Knochenmark und in der Milz des Vt kommt, wie sie auch nach Gaben von ACTH und Cortison sowie gesteigerter NNR-Tätigkeit auf-



treten. In der im Thermalstollen Bockstein/Bad Gastein vorkommenden Radium-Emanation wird ein für die Therapieerfolge wesentlicher Faktor gesehen, da die in diesem Stollen erhaltenen experimentellen Ergebnisse in einem Emanatorium mit künstlich aktivierter Luft reproduzierbar sind.

### Summary

It has been proved that radium-emanation evokes the same changes in the hemogram of blood, bone-marrow and spleen as they do occur after application of ACTH, cortisone and following increased activity of the adrenal cortex. The radium-emanation occurring in the thermal tunnel Bockstein (Bad Gastein) has been regarded as an essential factor for the successful therapy because the experimental results obtained in this tunnel can be reproduced in the emanatorium by use of artificially activated air.

### Résumé

On démontre que l'émanation de radium provoque sur les animaux d'expérience des changements dans la formule hématologique du sang, de la moelle et de la rate comme il s'est produit après injection de ACTH et de cortisone, ainsi qu'une activité accrue des capsules surrénales. On considère les émanations de radium qui se produisent dans les galeries thermales de Bockstein/Bad Gastein comme un facteur essentiel de succès thérapeutique car les résultats expérimentaux obtenus dans ces galeries peuvent être reproduits dans un émanatorium avec de l'air rendu artificiellement radioactif.

### Schrifttum

- 1 Scheminzky, F., Badgasteiner Badebl. **1951**, 38, 39, 40, 41, 43, 44 — 2 Christa, Cl., M. J. Halhuber, E. Haus, K. Inama u. E. und K. Riemer, Zschr. Rheumaforsch. **15** (1956): 270 — 3 Henn, O., Badgasteiner Badebl. **1952**, 37 — 4 ders., Sber. Österr. Akad. Wiss. Wien, Mathem.-naturw. Klasse, Abt. II, **168** (1959): 51 — 5 Haus, E., Zschr. angew. Bäder-Klimahk. **4** (1957): 5, 6 — 6 Vries, J. A. de, J. Immunol., Baltimore **65** (1950): 1 — 7 Björneboe, M., E. E. Fischel u. H. C. Störk, Exper. Med. **93**, 37 — 8 Henn, O., Sonderbände zur Strahlentherapie, München u. Berlin, Bd. 33, S. 50 — 9 Ladell, W. S. S., J. Physiol. **104** (1945): 13 — 10 Schliephake, E., ref. in: Zschr. angew. Bäder-Klimahk. **5** (1958): 629 — 11 Consigli, V. P. u. G. Guglielmi, Atti del Congresso Intern. di idrobiol. e climatolog. Lacco Ameno 1958 — 12 Malcovati, P., Atti del Congresso Intern. di idrobiol. e climatolog. Lacco Ameno 1958 — 13 Canel, Y., A. Engelhard u. B. Schremm, Atti del Congresso Intern. di idrobiol. e climatolog. Lacco Ameno 1958 — 14 Guglielmi, G., E. Russo u. V. P. Consigli, Clin. term. Roma **10** (1957): 1 — 15 Louvel, G., Presse therm. clim. **88** (1950): 7/8 — 16 Roman Y Rouyer, J. S., Zschr. angew. Bäder-Klimahk. **1955**: 112 — 17 Price, C. H., Brit. J. Radiol. **21** (1948): 481 — 18 Pohl, E. u. J. Pohl-Rüling (im Druck) — 19 Semenitz, E., Strahlentherapie (im Druck).



**Erscheinungsweise:** Die Zeitschrift erscheint in Heften von etwa 5 Druckbogen; je 6 Hefte bilden einen Band.

**Bezugspreis:** Der Preis beträgt für ständige Bezieher je Heft DM 12.50<sup>—</sup> und je Band DM 75.—. Einzelpreis des Heftes DM 14.—. Einbanddecken DM 3.— je Band.

**Anzeigen:** Aufträge an den Verlag Urban & Schwarzenberg, München 15, Pettenkoferstraße 18, erbeten.

**Beiträge:** Zur Veröffentlichung kommen nur Originalarbeiten und wissenschaftliche Kurzmitteilungen; Buchbesprechungen werden *nicht* aufgenommen. Die Originalarbeiten sollen möglichst 3 Druckbogen und die wissenschaftlichen Kurzmitteilungen 2 Druckseiten nicht überschreiten. Jede Arbeit soll am Schluß eine kurze Zusammenfassung enthalten. — Schrifttumangaben sind jeweils an den Schluß der Arbeit zu setzen und zwar einheitlich wie folgt: Nachname des Verfassers, Anfangsbuchstabe des Vornamens, Zeitschrift, Band, Jahreszahl, Seite. Bei Schrifttumangaben von Büchern folgen auf den Verfassernamen der Titel des Buches, Auflage, Ort, Jahreszahl, Seite. Mit der Übersendung der Niederschrift räumt der Einsender dem Verlag für die Dauer des urheberrechtlichen Schutzes das Recht ein, die photomechanische Vervielfältigung seines Beitrages durch gewerbliche Unternehmen zum innerbetrieblichen Gebrauch zu genehmigen.

Die Niederschriften sind möglichst einseitig mit Schreibmaschine zu schreiben. Beigefügte Abbildungen, graphische Darstellungen und Tabellen sollen auf der Rückseite den Namen des Verfassers und der Arbeit aufweisen. Als Vorlagen für die Abbildungen sind scharfe photographische Abzüge oder unmittelbar wiedergabefähige Zeichnungen erwünscht, bei denen im Hinblick auf die starke Verkleinerung auf besonders saubere und große Beschriftung zu achten ist. Die Beigabe von Tabellen soll wegen der hohen Satzkosten möglichst eingeschränkt werden.

**Unkosten-Entschädigung:** Die Entschädigung für die Aufwendungen des Verfassers beträgt DM 24.— je Druckbogen. Mehr als 3 Druckbogen je Arbeit werden nicht honoriert.

**Sonderdrucke:** Die Verfasser erhalten gemeinsam 50 Sonderdrucke unberechnet. An Stelle der Unkosten-Entschädigung ist auch die Lieferung von weiteren 50 Sonderdrucken möglich, sofern ihre Bestellung bei Rücksendung der Korrektur erfolgt. Mehr als insgesamt 100 Sonderdrucke können nicht angefertigt werden.

Alle Rechte, auch die des Nachdruckes, der photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, behalten sich Urheber und Verleger vor. Es ist insbesondere nicht gestattet, ohne Genehmigung des Verlages dieses Heft, einzelne Beiträge oder Teile daraus auf photomechanischem Wege (Photokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

## *Stromuhr* nach Felix

Eichgerät

Stromversorgungsgerät

---

Bau und Vertrieb:

Ing. Büro Braun, München 9, Reisachstr. 5



## Letalfaktoren

in ihrer Bedeutung für Erbpathologie und Genphysiologie der Entwicklung

Von Prof. Dr. E. HADORN, Zürich

1955. 338 Seiten, 129 Abbildungen, Gr.-8°, Ganzleinen DM 39.—

Das Buch ist nicht nur die bisher einzige moderne Monographie über Letalfaktoren, sondern es bringt darüber hinaus an Hand seines ganz speziellen Gegenstandes einen originellen Abriß der Genetik, Cytogenetik und Genphysiologie. Den Erfordernissen der Forschung und Lehre kommt der Verfasser dabei mit großem methodischen Geschick entgegen, indem sowohl die ganze Problematik dieses speziellen Zweiges der Genetik herausgestellt, als aber auch die günstige Möglichkeit genutzt wird, um gerade mit den so sinnfälligen Letalfaktoren die Konsequenz genetischer Mechanismen mit besonderer Eindringlichkeit zu demonstrieren... Charakteristisch für das ganze Werk ist das Bestreben, überall zu möglichst klaren, unbeschönigten Aussagen über den bisherigen Stand unserer Kenntnisse und über die noch offenen Fragen zu gelangen. Da auf weiten Gebieten der angeschnittenen Hauptthemen die noch ungeklärten Fragen überwiegen, bildet das Buch eine sehr interessante Diskussionsgrundlage und ein richtungsweisendes Programm für weitere Forschungen.

Mechelke, Züchter

## Strahlenbiologie

Grundlagen und Ergebnisse

Von Prof. Dr. H. FRITZ-NIGGLI, Zürich

1959. XVI, 379 Seiten, 168 teils mehrfarbige Abbildungen in 301 Einzeldarstellungen,

Gr.-8°, Ganzleinen DM 65.—

Die Strahlenbiologie ist in den letzten Jahren zu entscheidender Bedeutung gelangt. In umfassender Weise werden in diesem Werk Probleme behandelt, die uns alle angehen: Die Wirkung der energiereichen Strahlen auf das Lebewesen. Unter Verwertung neuester Erkenntnisse sind die Strahlenschädigungen der Zellen, der Erbmasse, des Embryos, die krebserzeugende Wirkung der Strahlen, Strahlenpathologie und Strahlentod, Prophylaxe und Therapie des Strahlenschadens usw. übersichtlich dargestellt. Dabei werden die wichtigen Fragen der Strahlen-genetik besonders eingehend beschrieben. Den Kapiteln der eigentlichen Strahlenbiologie geht eine Zusammenfassung der physikalischen Grundlagen sowie der Ergebnisse der Strahlenchemie und Strahlenbiochemie voraus. Zur Erleichterung des Verständnisses dieser komplexen Fragen werden die normalen biologischen Vorgänge beschrieben, so daß die pathologischen Erscheinungen klar werden.

Dieses Buch schließt eine Lücke, da eine inhaltsreiche und zusammenfassende Darstellung strahlenbiologischer Grundlagen und Ergebnisse, von biologischer Seite beleuchtet, bisher noch nicht vorhanden war.

## Die pränatalen Infektionen des Menschen

unter besonderer Berücksichtigung von Pathogenese und Immunologie

Von Dr. H. FLAMM, Wien

Mit einem Geleitwort von Prof. Dr. R. Bieling, Wien

1959. XII, 135 Seiten, 2 Abbildungen, Gr.-8°, lamierter Kartonband DM 19 80

Wer selbst auf dem Gebiete der Embryopathien oder der konnatalen Infektionen gearbeitet hat, wird eine zusammenfassende Darstellung dieses Gebietes bisher vermißt haben. Dem Autor ist es gelungen, diese Lücke zu schließen, indem er nicht nur die umfangreiche Literatur gesichtet und geordnet hat, sondern auch tieferen Einblick in die Pathogenese und die Immunologie der durch pränatale Infektionen bedingten Erkrankungen vermittelt, wozu auch eigene Untersuchungen und Beobachtungen beigetragen haben.

Krepler, Wien. med. Wschr.

GEORG THIEME VERLAG · STUTTGART